Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. D. Plester

LICHT- UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BIOCOMPATIBILITÄT VON MACOR^{R} - KERAMIK IM MITTELOHR

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
CORNELIA SCHMIDT
aus Pforzheim

1984

LEIDEN

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. D. Plester

LICHT- UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BIOCOMPATIBILITÄT VON MACOR^{R} - KERAMIK IM MITTELOHR

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
CORNELIA SCHMIDT
aus Pforzheim

1984

Dekan: Professor Dr. D.Plester

1. Berichterstatter: Professor Dr. K.Jahnke

2. Berichterstatter: Professor Dr. W.Schulte

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung	Seite
1. Vorbemerkung	1
2. Anforderungen an Implantate und Prothesen	4
2.1. Die Biokompatibilität	4
2.2. Zur Frage der Stabilität	5
3. Keramik und Biokeramik	6
3.1. Zum Begriff Keramik	6
3.2. Was sind Biokeramiken ?	7
3.3. Einteilung der keramischen Werkstoffe	7
3.4. Herstellung, Eigenschaften und Anwendung von Biokeramiken	10
3.4.1. Aluminiumoxidkeramik	10
3.4.2. Calciumphosphatkeramik	11
3.4.3. Glaskeramik	12
4. Ergebnisse bisheriger Untersuchungen über die Gewebereaktion auf Glaskeramiken	16
4.1. Zum Begriff der Bioaktivität	16
4.2. Art und Stabilität der Verbindung zwischen Glaskeramiken und Knochen	17
4.3. Zur Reaktion von Weichgeweben auf Glaskeramik	18

Seite

5. Der Gehörknöchelchenersatz 19

5.1 Besonderheiten bei der Verwendung von Implantaten im Mittelohr 19

5.2. Überblick über die angewendeten Materialien 20

5.2.1. Knorpel 20

5.2.2. Knochen 21

5.2.3. Draht 22

5.2.4. Kunststoff 23

5.2.5. Keramik 24

II. Problemstellung 26

III. Eigene Untersuchungen über die Gewebereaktion auf eine MACOR^{R}- Glaskeramik im Mittelohr von Meerschweinchen und Kaninchen 27

1. Material 27

1.1. Implantate 27

1.2. Tiere 27

2. Operatives Vorgehen 28

2.1. Meerschweinchen 28

2.2. Kaninchen 28

3. Tragedauer der Prothesen 29

4. Herstellung der Präparate 30

4.1. Entnahme der Implantate 30

4.2. Entwässerung und Einbettung in ARALDIT (CIBA) 30

4.3. Herstellung der histologischen Präparate 31

5. Ergebnisse 33

5.1. Makroskopische Befunde 33

Seite

5.1.1. In situ 33
5.1.2. Schliffpräparate 33
5.2. Licht- und elektronenmikroskopische Ergebnisse 34
5.2.1. Meerschweinchen Nr.1791 34
5.2.2. Meerschweinchen Nr.1793 34
5.2.3. Kaninchen Nr.5943 35
5.2.4. Kaninchen Nr.5948 35
5.2.5. Kaninchen Nr.5943 35
5.2.6. Meerschweinchen Nr.1785 36

IV. Diskussion 38

V. Zusammenfassung 43

VI. Anhang mit Abbildungen 45

VII. Literaturverzeichnis 94

I. Einleitung

1. Vorbemerkung

Der große Bedarf an Materialien zum Ersatz von Weichgeweben, zum Verschluß oder zur Füllung von Knochendefekten, für Dentalimplantate oder auch als Material für künstliche Gelenke, sowie die bekannten Nachteile autogener (autologer) und allogener (homologer) Knorpel- und Knochentransplantate haben dazu geführt, daß eine große Zahl an Biomaterialien erprobt und klinisch verwendet wurden.

Mit zunächst meist guten Ergebnissen wurden verschiedene Metallegierungen und Kunststoffe als Materialien für Implantate und Prothesen benützt. Durch die zunehmende Zahl an Operationen und eine längere Verweildauer der Implantate im Gewebe hat sich jedoch gezeigt, daß das Langzeitverhalten von Metallen und Kunststoffen oft problematisch ist (CONTZEN,1967, MITTELMEIER und HARMS,1977). Dabei wurde auch deutlich, daß Metalle und Kunststoffe dadurch gekennzeichnet sind, daß sie - gelten sie auch als noch so gut gewebeverträglich- vom Organismus immer bindegewebig eingescheidet werden. Außer durch Unverträglichkeitsreaktionen kam es in der Endoprothetik bei Metall- und Kunststoffprothesen durch Abriebpartikel und die Bildung einer Weichgewebsschicht zwischen Prothese und Knochen zu Prothesenlockerungen (GEDULDIG et al.,1976, HEIMKE et al.,1976, LANGER et al.,1979, SANDHAUS,1975).

Aufgrund der immer wieder auftretenden Komplikationen mit Metall- und Kunststoffprothesen sowie Implantaten galt das Interesse zahlreicher Untersuchungen vermehrt den Keramiken.

Erste Untersuchungen mit einer Mischkeramik (CEROSIUM^{R}) waren von SMYTH (1963) bereits Anfang der 60er Jahre durchgeführt worden. Etwa im gleichen Zeitraum entwickelte SANDHAUS (1975) eine Dentalschraube, den sogenannten CBS-Anker, der aus einer dichten Aluminiumoxidkeramik besteht und der schon bald mit Erfolg klinisch verwendet wurde. Erst Ende der 60er Jahre begann man sich intensiv mit der Verwendung von Keramiken als Material für Prothesen und Implantate zu beschäftigen und dies vor allem in der Orthopädie. (ANDRIAN-WERBURG et al.,1973, DÖRRE et al.,1976, ESCALES et al.,1976, GEDULDIG et al.,1976, HEIMKE et al.,1977, HENCH et al.,1971, RHINELANDER et al., 1972).

Neben der Aluminiumoxidkeramik galt das Interesse vieler Forschungsaktivitäten den bioaktiven Glaskeramiken und Calciumphosphatkeramiken. Die Verwendung von Biogläsern und Glaskeramiken als Implantationsmaterialien wurde von HENCH (1971) vorgeschlagen. Er führte erste Untersuchungen über das Verhalten von Biogläsern und Glaskeramiken in Geweben durch und konnte dabei zeigen, daß diese Materialien mit Knochen eine feste physikochemische Verbindung eingehen können (vergl.Kap. 4.1. u. 4.2.). BLENCKE et al. (1974a, 1977) berichten wenig später über die Entwicklung einer weiteren Glaskeramik (CERAVITAL^{R}), die ebenfalls auf der Basis von Siliko-

phosphatgläsern hergestellt wird. Ferner gibt es seit kurzer Zeit eine weitere Glaskeramikart, die sogenannte MACOR^{R} - Glaskeramik. Diese MACOR^{R} - Glaskeramik wurde von GIBBONS (1980) im Tierexperiment auf ihre Gewebeverträglichkeit untersucht und soll Gegenstand eigener tierexperimenteller Untersuchungen sein (siehe Kap. III).

2. Anforderungen an Implantate und Prothesen

Bedingung für eine funktionstüchtige Prothese beziehungsweise für ein Implantat ist, daß sie biokompatibel sind. Darüberhinaus müssen je nach Implantationsort und Funktion der Prothese Anforderungen an die Stabilität des Materials gestellt werden.

Mit Einführung der bioaktiven Glaskeramiken und Calciumphosphatkeramiken kommt ein völlig neuer Gesichtspunkt dazu. Sollte ein Biomaterial bisher möglichst bioinert sein,so wird von einem bioaktiven Material verlangt, daß es aktiv sein Lagergewebe beeinflußt (BLENCKE et al.,1978, EULENBERGER et al., 1978).

2.1. Die Biokompatibilität

Bei einem biokompatiblen Material darf es zu keinen toxischen, entzündlichen oder allergischen Gewebereaktionen kommen. Dabei dürfen das Material oder seine Abriebpartikel auf keinem Fall eine karzinogene Wirkung haben (CHMIEL,1975, HEIDE et al.,1975,MÜHLMANN,1975).

Bei einer Untersuchung über die Verträglichkeit eines Materials muß auch berücksichtigt werden, daß die Biokompatibilität eines Implantates oder einer Prothese nicht allein vom Material, sondern auch von ihrer Form, dem Prothesen- oder Implantatlager und

den darauf einwirkenden mechanischen Faktoren abhängig ist (HARMS und MÄUSLE,1979).

2.2. Zur Frage der Stabilität

Die Stabilität eines Biomaterials muß unter zwei Aspekten betrachtet werden. Während in manchen Fällen ein Abbau des Materials erwünscht ist, wie z.B. bei resorbierbaren Knochenersatzmaterialien, wird von Materialien, die für den Gelenkersatz und Dentalimplantate verwendet werden, gefordert, daß sie eine hohe mechanische Festigkeit besitzen. Dabei ist insbesondere beim Gelenkersatz von großer Bedeutung, daß die Prothesenmaterialien einen hohen Verschleißwiderstand und einen möglichst geringen Abrieb besitzen (DÖRRE,1976, DÖRRE et al.,1975, STRUNZ et al., 198o).

3. Keramik und Biokeramik

3.1. Zum Begriff Keramik

Als Keramik (vom griech. keramos=Töpferkunst) bezeichnete man ursprünglich Tonwaren und deren Herstellung durch das Brennen von Tonen. Im Laufe der Zeit hat der Begriff Keramik durch die moderne Sintertechnik und die Ausdehnung der bekannten Verfahren auf nichtsilikatische und nichtoxidische Stoffe eine erhebliche Erweiterung erfahren (KIENOW,1970). Dadurch wurde es aber auch immer schwieriger,eine genaue und alle keramischen Werkstoffe umfassende Definition zu geben.

Nach HENNICKE (1967,1977) sind keramische Werkstoffe aus nichtmetallischen anorganischen Verbindungen oder Elementen aufgebaut und zu mehr als 30 Vol.% kristallin. In der Regel werden sie bei Raumtemperatur aus einer Rohmasse geformt und erhalten ihre typischen Werkstoffeigenschaften durch eine Temperaturbehandlung, deren Temperaturen meist über 800° C. liegen.

Im amerikanischen Schriftum versteht man unter "ceramics" die Wissenschaft von allen nichtmetallischen, anorganischen Feststoffen (KINGERY,1975). Diese Begriffsbestimmung beinhaltet neben Tonprodukten, Glasuren, Glaskeramik, Schleifmitteln und dergleichen auch Bindemittel wie Kalk und Mörtel sowie alle Arten von Glas.

3.2. Was sind Biokeramiken ?

Unter dem Begriff "Biokeramik" werden keramische Werkstoffe zusammengefaßt, die aufgrund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften als Material für Prothesen und Implantate verwendet werden (KUNSE-MÜLLER,1970). Dazu gehören vor allemm Aluminiumoxid-, Glas- und Calciumphosphatkeramiken.

3.3. Einteilung der keramischen Werkstoffe

Da eine Einteilung der keramischen Werkstoffe nach verschiedenen Gesichtspunkten möglich ist, sind in der Technik unterschiedliche Einteilungen bekannt geworden. Häufig findet man eine Unterteilung in Grob- und Feinkeramik (NEUMALLER,1973, SALMANG und SCHOLZE,1968), die allerdings zu Gunsten einer Einteilung in tonkeramische und sonderkeramische Werkstoffe, wie sie von HENNICKE (1967) zur Diskussion gestellt wurde, aufgegeben werden sollte.

Bei einer Unterteilung in tonkeramische und sonderkeramische Werkstoffe werden unter den tonkeramischen Werkstoffen solche Keramiken verstanden, die einen Gehalt von mindestens 20 Gew.% an Tonmineralien besitzen. Alle übrigen Keramiken zählen zur Gruppe der sonderkeramischen Werkstoffe. Da alle Biokeramiken zur Gruppe der sonderkeramischen Werkstoffe gehören, soll hier nur auf diese Gruppe näher eingegangen werden. Innerhalb der sonderkeramischen Werkstoffe wird in "grob" und "fein", sowie in "porös" und "dicht"

unterteilt (siehe Tabelle I). Der Grundgedanke dieser Einteilung ist, daß nur solche Unterscheidungsmerkmale genommen werden, die am fertigen Werkstück, ohne Kenntniss seiner Vorgeschichte, beurteilt werden können. Sind Poren , Kristalle, Zuschlagstoffe (z.B. Körner), Glasbereiche usw. mit unbewaffnetem Auge zu erkennen, wird die Keramik als grob bezeichnet. Das Unterscheidungsmerkmal für "porös" und "dicht" findet Ausdruck durch die Wasseraufnahmefähigkeit (WAF). Zahlenmäßig ergeben sich dabei für die WAF je nachdem, ob der die Keramik eine grobe oder feine Textur besitzt unterschiedliche Werte (HENNICKE,1977).

Tabelle I: Einteilung der sonderkeramischen Werkstoffe nach HENNICKE

Sonderkeramische Werkstoffe				
	grob		fein	
	porös	dicht	porös	dicht
WAF[1]:	>6	< 6	>2	< 2
Erzeugnisse:	Silikatsteine Korrundsteine SiC-Steine usw.	Schlackensteine schmelzflüssige Steine usw.	Filter oxidkeramische Isolierstücke usw.	Elektrokeramik Magnetokeramik Dentalkeramik Graphitkeramik Oxidkeramik Glaskeramik

[1] WAF = Wasseraufnahmefähigkeit (in Gew.%)

3.4. Herstellung,Eigenschaften und Anwendung von Biokeramiken

3.4.1. Aluminiumoxidkeramik

Oxidkeramiken sind Werkstoffe, die nach keramischen Formgebungsmethoden bearbeitet und in einer Hochtemperaturbehandlung verfestigt werden. Ihre Rohstoffe sind dabei völlig frei von SiO_2, so daß keine glasige Bindephase, wie sie sonst bei den meisten Keramiken vorhanden ist, entsteht (KUNSEMÜLLER,1970). Bedeutendstes und edelstes Oxid ist das Aluminiumoxid (DÖRRE,1976).

Die speziell für Implantationszwecke und für Prothesen entwickelten Aluminiumoxidkeramiken bestehen meist aus über 99% reinem Aluminiumoxid und sind dicht,wie z.B. BIOLOX^R und FRIALIT^R. Diese Aluminiumoxidkeramiken besitzen im Vergleich zu Legierungen auf der Basis von CoCrMo eine erheblich höhere Druckfestigkeit und eine um die Hälfte niedrigere Biegebruchfestigkeit (DÖRRE et al.,1975, GEDULDIG et al., 1975). Vorteil der Aluminiumoxidkeramiken gegenüber allen anderen Biomaterialien sind ihre Bioinertheit, ihr hoher Verschleißwiderstand und ihre große Abriebfestigkeit.

Klinisch angewendet werden Aluminiumoxidkeramiken vor allem in der Endoprothetik (HEIMKE et al.,1976, MITTELMEIER und HARMS,1977), als Dentalimplantate (SANDHAUS,1975, SCHULTE, 1981), als Mittelohrimplantate (JAHNKE und PLESTER,1980a) und in Form von

Platten zum Wiederaufbau der Stirnhöhlenhinterwand und des Siebbeindaches (JAHNKE,1980).

3.4.2. Calciumphosphatkeramik

Calciumphosphatkeramiken ähneln in ihrer elementaren Zusammensetzung den anorganischen Bestandteilen des Knochens (HEIDE et al.,1979).

Bei vergleichenden Untersuchungen mit in Knochen implantierten Implantaten aus Aluminiumoxidkeramik und Calciumphosphatkeramik, konnten KÖSTER, HEIDE et al. (1977) zeigen, daß die Knochenwachsgeschwindigkeit bei Calciumphosphatkeramiken größer ist als bei Aluminiumoxidkeramiken und daß das osteoide Gewebe schneller mineralisiert wird. Bei weiteren Untersuchungen von KÖSTER et al. (1979) wurde festgestellt, daß Calciumphosphatkeramiken im Knochengewebe vollständig resorbiert werden, wobei die Bildung von neuem Knochengewebe stimuliert wird und sich das neu gebildete Knochengewebe ohne eine Zwischenschicht aus Bindegewebe an die Calciumphosphatkeramik anschließt. Dabei zeigt sich auch, daß sowohl die Körperverträglichkeit als auch die Resorbierbarkeit der Calciumphosphatkeramiken vom Verhältniss CaO : P_2O_5 abhängig sind. Besonders günstige Ergebnisse erhielt man für ein Verhältniss von 3 : 1 und 4 : 1 (sogenannte Tri- und Tetracalciumphosphatkeramiken).

Erste tierexperimentelle und klinische Versuche mit Tricalciumphosphatkeramiken haben gezeigt, daß dieses

Material zur Füllung von Knochendefekten und als Beschichtungsmaterial z.B. für Dentalimplantate geeignet ist (KÖSTER et al.,1979, NERY et al., 1978, RIESS et al., 1978, STRECKBEIN et al., 1981).

3.4.3. Glaskeramik

Als "Glaskeramik" bezeichnet man Gläser, die durch eine spezielle Wärmebehandlung zum Teil kristallisiert werden. Die stoffliche Zusammensetzung der einzelnen Glaskeramikarten kann dabei erheblich variieren (vergl. Tabelle II). Die Herstellung einer Glaskeramik erfolgt im Allgemeinen in zwei Arbeitsschritten. Zunächst wird das Grundglas in einem der üblichen Verfahren der Glasindustrie hergestellt. In einem zweiten Arbeitsgang kommt es durch eine gezielte Wärmebehandlung zu einer Kristallisierung innerhalb einer verbleibenden Glasmatrix (LEWIS et al.,1979, NEWESELY, 1977.)

Die ersten für Implantationszwecke von HENCH et al. (1971) entwickelten Biogläser und Glaskeramiken wurden auf der Basis von Silikophosphatgläsern hergestellt. Nachteil dieser Glaskeramiken ist ihre starke Löslichkeit aufgrund des hohen Alkaligehalts. Dies war auch der Grund dafür, daß BRÖMER et al. (1975) eine Glaskeramik (CERAVITAL^{R}) mit einem wesentlich geringeren Alkaligehalt entwickelten (vergl.Tab.II). Den Glaskeramiken auf der Basis von Silikophosphatglas mit

Calcium-,Phophat- und Natriumverbindungen liegt die Idee zugrunde, den rekristallisierten Anteil von Calciumphosphaten in Apatitform zu induzieren und damit eine Adaption an die anorganischen Bestandteile des Knochens zu erzielen und darüberhinaus diesen Apatitanteil in den Stoffwechsel und in die Bindungsmechanismen mit dem Knochen in der Umgebung des Implantats einzubringen (BLENCKE et al., 1974).

Vergleicht man MACOR^{R}- Glaskeramik mit CERAVITAL^{R}-Glaskeramik und der von HENCH entwickelten Glaskeramik, so fällt auf, daß sie sich in ihren Bestandteilen von den Glaskeramiken auf der Basis von Silikophosphatglas erheblich unterscheidet (siehe Tab.II). So enthält MACOR^{R}-Glaskeramik keine Natrium-,Calcium- und Phosphatverbindungen.

Mit CERAVITAL^{R}-Implantaten wurden von BLENCKE et al., (1977,1978,1979),BUNTE et al.(1977) und STRUNZ et al. (1977) zahlreiche Tierexperimentelle und einzelne klinische Untersuchungen durchgeführt. Dabei konnten sie zeigen, daß CERAVITAL^{R}-Implantate gewebeverträglich sind und sowohl unbelastet als auch belastet mit Knochen eine feste Verbindung eingehen. Aufgrund dieser konstruktiven Beeinflußung der geweblichen Umgebung bezeichnet man die Glaskeramiken dann auch als bioaktiv (siehe Kap.4.1.).

Als Nachteil der Glaskeramiken ist vor allem ihre geringe Biegefestigkeit zu nennen (EULENBERGER et al, 1978). Aus diesem Grund eignen sich Glaskeramikimplantate insbesondere zum Ersatz von Kleinteilen und Teilen, die keiner allzu starken Belastung ausgesetzt

sind. Es wurden auch schon Versuche unternommen, Glaskeramiken als Beschichtungsmaterial für Aluminiumoxidkeramiken und Metalle zu benützen (GREENSPAN und HENCH, 1976, GRISS et al.,1977, HENCH et al.,1977, SMITH,1979, STRUNZ et al.,1978). Die bisher mit der Beschichtung anderer Materialien mit Glaskeramiken erzielten Ergebnisse brachten allerdings noch nicht die gewünschten Resultate, da gerade das Beschichtungsverfahren noch erhebliche technische Schwierigkeiten in sich birgt.

Tabelle II [1]

Zusammensetzung verschiedener Glaskeramiken

Substanz	MACOR®	CERAVITAL®	Glaskeramik nach HENCH
SiO_2	46 Gew.%	40-50 Gew.%	42-47 Gew.%
Al_2O_3	16 Gew.%		
P_2O_5		10-15 Gew%	5-7,5 Gew.%
Na_2O		5-10 Gew%	20-25 Gew.%
CaO		30-35 Gew.%	20-25 Gew.%
K_2O	10 Gew.%	0,5- 3 Gew.%	
MgO	17 Gew.%	2,5- 5 Gew.%	
B_2O_3	7 Gew.%		
F_2	4 Gew.%		

1) Die Tabelle wurde nach Angaben von HENCH und PASCHALL (1974), BLENCKE et al.(1979) und GARNES und TREHARNE (1979) zusammengestellt.

4. Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen über die Gewebereaktion auf Glaskeramiken

4.1. Zum Begriff der Bioaktivität

Die Bezeichnung "bioaktive" Glaskeramik wurde erstmals von HENCH und PASCHALL (1973) benützt, um das Verhalten von Glaskeramiken im Gewebe zu charakterisieren.

Man bezeichnet diejenigen Biomaterialien als bioaktiv, die in der Lage sind, aufgrund ihrer aktiven Oberflächen, konstruktiv die Gewebe in ihrer Umgebung zu beeinflußen (BLENCKE et al.,1974). Als bioaktiv gelten außer den Glaskeramiken auch die verschiedenen Calciumphosphatkeramiken.

Bei den Glaskeramiken bedeutet die Bioaktivität, daß von Glaskeramikimplantaten eine Art von Anwachsinitiative ausgeht, die letzten Endes zu einer festen Verbindung zwischen Implantat und Knochen führt. Diese Verbindung spielt sich auf molekularer beziehungsweise kristalliner Ebene ab und darf nicht mit einer mechanischen Verzahnung durch Knocheneinsprossung in Poren oder Gewinde verglichen werden (EULENBERGER et al.,1978).

4.2. Art und Stabilität der Verbindung zwischen Glaskeramiken und Knochen

Zahlreiche Veröffentlichungen (BLENCKE et al.,1979, CLARK et al.,1976, HENCH et al.,1977, HENCH und PASCHALL,1973,1974, STRUNZ et al.,1980), die sich mit den Vorgängen an der Oberfläche eines in Knochen implantierten Glaskeramikimplantats beschäftigen, geben Hinweise über die Art der Verbindung zwischen Glaskeramik und Knochen.

CLARK et al.(1976) stellten fest, daß sich an der Oberfläche von Glaskeramikimplantaten eine silikatreiche Grenzschicht bildet, auf die eine amorphe Ca-P-reiche Schicht folgt. Fast gleichzeitig beginnen sich dann an der Oberfläche des Implantats Osteoblasten zu differenzieren. Die silikatreiche gelähnliche Schicht verbindet sich mit kollagenen Fasern und Mucopolysacchariden, die von Osteoblatsen produziert werden. Durch eine Kristallisierung der kollagenen Fasern entsteht schließlich eine feste Knochen-Implantat-Verbindung. GRISS et al.(1977) kommen ebenfalls zu der Feststellung, daß es an der Oberfläche von Glaskeramikimplantaten zu einer Ionenabgabe kommt. Dies gilt sowohl für CERAVITAL^{R} als auch für die von HENCH entwickelten Glaskeramiken. Von GRISS et al.(1977) wird die Schicht, die durch die Ionenabgabe an der Oberfläche entsteht als "Elutionsschicht" bezeichnet. Dabei haben Ausstoßversuche gezeigt, daß die Verbindung zwischen Knochen und Glaskeramik so fest ist, daß es meist zuerst zu einem Bruch in der Elutionsschicht kommt.BUNTE et al.(1977) erhielten bei Ausstoßver-

suchen mit in Knochen implantierten CERAVITAL^{R}-Zylindern für die für die Bruchlast Werte, die bereits in Nähe der Bruchlastgrenze der Kortikalis liegen. Ferner zeigte sich bei diesen Versuchen, daß der Abriss nicht entlang einer Knochen-Implantatgrenze erfolgte, sondern in einer Übergangszone, die mit der von GRISS et al. (1977) als Elutionsschicht bezeichneten Schicht identisch sein dürfte.

4.3. Zur Reaktion von Weichgeweben auf Glaskeramik

Von BLENCKE et al. (1974a) wurde durch eine Reihe von Versuchen festgestellt, daß die Löslichkeit von Glaskeramiken und Biogläsern in Weichgeweben größer ist als im Knochengewebe. Die Stärke der Oberflächenlöslichkeit unterscheidet sich bei den verschiedenen Glaskeramikarten erheblich. Während alkalireiche Biogläser und Glaskeramiken eine sehr hohe Löslichkeit besitzen, durch die es zum Teil zu beachtlichen Gewebereaktionen kommt, zeigte sich, daß die alkaliärmeren CERAVITAL^{R} - Implantate ein wesentlich günstigeres Gewebeverhalten in Weichgeweben besitzen und bei weitem nicht so schnell ausgelaugt werden.

5. Der Gehörknöchelchenersatz

5.1. Besonderheiten bei der Verwendung von Implantaten im Mittelohr

Aufgabe der Gehörknöchelchenkette ist die Transformierung und Weiterleitung von Tönen. Betrachtet man dieses winzige System mit seinen diffizillen Hebelverhältnissen, so wird deutlich, daß es so gut wie unmöglich ist, dieses System mit all seinen Feinheiten nachzubilden. Auf der anderen Seite besitzen andere Teile des Gehörsystems eine große Kapazität, um sich mechanischen Unterschieden anzupassen oder sie bis zu einem gewissen Grad auszugleichen. Somit kann man sich, wenn die Gehörknöchelchenkette zerstört ist, damit begnügen, eine starre Verbindung zwischen Trommelfell und Innenohr herzustellen.

Abgesehen von den Schwierigkeiten auf operationstechnischem Gebiet sind große Unterschiede durch das zur Verfügung stehende Material gegeben. Als Material für Mittelohrprothesen können die verschiedensten Materialien wie Knochen, Knorpel, Draht, Kunststoffe sowie neuerdings auch Keramiken verwendet werden (PLESTER und ZÖLLNER, 1980).

Günstige Voraussetzungen für die Verwendung von Mittelohrprothesen sind ein minimaler Gewebekontakt der Prothese mit ihrer Umgebung, eine geringe mechanische Belastung und eine sehr regenerationsfähige Mittelohrschleimhaut (GLANINGER, 1970, WULLSTEIN, 1975).

5.2. Überblick über die angewendeten Materialien

5.2.1. Knorpel

Verwendet werden sowohl autogene als auch allogene Knorpelimplantate. So benützt KERR (1973) zum Ersatz der Gehörknöchelchen allogenen Nasenknorpel. Anhand von histologischen Untersuchungen stellte er fest, daß der Knorpel nach einiger Zeit devital wurde. Seine klinischen Beobachtungen lassen ihn dennoch zu dem Schluß kommen, daß die Implantate funktionstüchtig bleiben.

Über die Anwendung von autologem Tragusknorpel berichten u.a. ALTENAU und SHEEHY (1978) sowie STEINBACH (1972). ALTENAU und SHEEHY erhielten dabei durchweg positive Ergebnisse und konnte weder eine Abstoßung noch eine Resorption der Transplantate beobachten. Dagegen stellte STEINBACH bei histologischen Untersuchungen an autologen Tragusknorpelimplantaten, die den Patienten wieder entfernt werden mußten, fest, daß alle Knorpelimplantaten devital geworden waren. Deshalb beurteilt er die Verwendung von Knorpelimplantaten zum Aufbau der Schall - Leitungskette als relativ ungünstig. Entsprechend werden Knorpeltransplantate zum Ersatz der Gehörknöchelchen so gut wie nicht mehr verwendet. In den meisten Fällen benützt man autogenen oder auch allogenen Knorpel zur Rekonstruktion der hinteren Gehörgangswand.

5.2.2. Knochen

Am häufigsten werden zur Wiederherstellung einer teilweise oder auch völlig zerstörten Gehörknöchelchenkette einzelne Ossicula oder Transplantate der gesamten Gehörknöchelchenkette verwendet. Dabei benützt man meistens den Amboß, entweder in autogener oder bei Fehlen eines geeigneten körpereigenen Amboßes in allogener Form. Der Amboß hat gegenüber anderen Knochenteilen den Vorteil, daß er neben seiner besonders günstigen Form, als Folge seiner histologischen Struktur eine hohe Wiederstandskraft gegen Veränderungen seiner Form besitzt (PLESTER,1975).

Bei allen allogenen Gehörknöchelchen-Transplantaten kommt es zu einer immunologisch bedingten Abwehrreaktion gegen die Transplantate. KASTENBAUER (1972) konnte jedoch zeigen, daß diese Abwehrreaktion so gering ist, daß sie erst nach einer vorhergehenden Sensibilisierung der Empfängertiere gegen die Spendertiere histologisch erfaßt werden kann. Dies erklärt auch die Feststellung von PULEC und SHEEHY (1973), daß zwischen autogenen und allogenen Gehörknöchelchen-Transplantaten kein Unterschied bei der klinischen Anwendung festzustellen ist.

Aufgrund von tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen stellte STEINBACH (1973) fest, daß es bei in CIALIT^{R} konservierten allogenen Amboßen zu einer Einheilung kommt, ohne daß Abwehrreaktionen oder entzündliche Reaktionen auftreten.Ferner finden bei

den Transplantaten Umbauprozeße statt, wobei es zu einer Neubildung von Osteoid mit normalen Osteozyten kommt. Diese Ergebnisse wurden durch histologische Untersuchungen von STRAUSS und ICKLER (1980) bestätigt. Wie PLESTER (1975) feststellte,geht die Knochenneubildung bei autogenen und allogenen Gehörknöchelchentransplantaten vom Gefäßbindegewebe aus.

Die oft guten Ergebnisse mit autogenen und allogenen Ossiculatransplantaten sollten aber nicht darüber hinweg täuschen, daß es immer wieder zu Komplikationen kommt. So kann z.B. bei einer zu engen Nische des ovalen Fensters die Beweglichkeit eines transplantierten Gehörknöchelchen durch mögliche Verwachsungen eingeschränkt sein, oder es kann bei einer ungenügenden Fixierung der Transplantate zu einer Lateralisation mit und ohne knöcherne Verwachsungen kommen. Ferner hat sich gezeigt, daß der Sitz einer knöchernen Columnella oft instabil ist (FISCH,1978, JAHNKE,1979).

5.2.3 Draht

Im Mittelohr werden aufgrund ihrer guten Verträglichkeit Tantal-, Platin- und Stahldrähte benützt (PLESTER und ZÖLLNER,1980). Die Drähte werden entweder alleine oder in Kombination mit anderen Materialien, wie Knochen , Knorpel und Bindegewebe verwendet. Dabei werden meist kleinere Defekte der Gehörknöchelchenkette damit behoben. So kann der fixierte Stapes bei Otosklerose teilweise oder voll-

ständig durch eine Draht-Bindegewebe-Prothese ersetzt werden. Eine weitere Anwendung von Draht im Mittelohr ist die Verbindung von Hammergriff und Stapes mittels Draht, eine Methode, die von SCHILLER (1970) ausführlich beschrieben wurde.

5.2.4. Kunststoff

Als erster versuchte WULLSTEIN (1968) bereits 1953 den zerstörten Stapes durch eine Kunststoffprothese aus PALAVIT^{R} und PALADON^{R} (Polymethacrylsäuremethylester) zu ersetzen. Aufgrund der schlechten Materialverträglichkeit der Prothesen mußte er diese Technik wieder aufgeben.

Einen großen Aufschwung erlebten Kunststoffprothesen in der Mittelohrchirurgie in den 70er Jahren, als die von SHEA eingeführten PORPs und TORPs (particular/total ossicular replacement prosthesis) aus PLASTIPORE^{R} (Polyäthylen) und PROPLAST^{R} (einer Kombination von Polytetrafluoräthylen und Glaskohlenstoff) in zunehmender Zahl implantiert wurden (SHEA et al.,1977, SMYTH und HASSARD,1978). Zahlreiche Autoren (CHÜDEN, 1981, EMMETT und SHEA,1978, HARNER et al.,1979,JANEKE und SHEA,1975) berichten über die guten Ergebnisse bei der Anwendung von PORPs und TORPs aus PLASTIPORE^{R} und PROPLAST^{R}. Dabei zeigte sich,daß die zunächst durchweg ausgezeichneten Kurzzeitergebnisse einige Autoren zu einer allzu optimistischen Beurteilung der Material-

eigenschaften dieser Kunststoffprothesen veranlaßt hat. Die gute Gewebeverträglichkeit wurde durch Langzeitergebnisse und die Feststellung einiger Untersucher, daß ein erheblicher Teil der Prothesen, bei HICKS et al.(1978) 9,3% und bei FISCH (1978) 7,6%, vom Trommelfell abgestoßen wurden, in Frage gestellt. Wenn man auch durch die Plazierung von Knorpelstücken zwischen Trommelfell und Prothese, wie es einige Autoren (FISCH,1978, HARNER et al.,1979, SHEEHY,1978) empfahlen, eine Abstoßung durch das Trommelfell verhindern kann, müssen doch gewisse Zweifel an der Langzeitverträglichkeit der PLASTIPORE^{R}- und PROPLAST^{R}-Implantate offen bleiben. Histologische Untersuchungen von GALIC und JAHNKE (1981) zeigten, daß es bei PLASTIPORE^{R}-Prothesen zu einer erheblichen Fremdkörperreaktion kommt.

5.2.5. Keramik

Von JAHNKE, PLESTER und HEIMKE (1979) wurden Mittelohrimplantate aus Aluminiumoxidkeramik (FRIALIT^{R}) zum Ersatz zerstörter Gehörknöchelchen entwickelt. Bei der klinischen Verwendung zeigte sich, daß diese Aluminiumoxidkeramik-Implantate abgesehen von ihrer ausgezeichneten Gewebeverträglichkeit - aufgrund der schon seit längerem bekannt guten Bioinertheit von Aluminiumoxidkeramik - den Vorteil haben, daß sie je nach den angetroffenen Gegebenheiten im Mittelohr mit einem Diamantbohrer nachgeformt werden können

(JAHNKE und PLESTER,1980b). Histologische Untersuchungen ergaben, daß FRIALIT^{R}-Implantate nicht bindegewebig, sondern von zarter Mittelohrschleimhaut umwachsen werden und weder Abstoßungs- noch Fremdkörperreaktionen zu beobachten sind (JAHNKE und PLESTER,1980a).

RECK (1981a,1981b) verwendet zum Ersatz der Gehörknöchelchen CERAVITAL^{R}-Glaskeramikimplantate. Die Implantate wurden zunächst im Tierexperiment und dann auch bei einigen klinischen Fällen erprobt. Dabei zeigte sich, daß die CERAVITAL^{R}-Implantate im Mittelohr gut verträglich sind und unter einen reizlosen Mittelohrschleimhaut bei Kontakt mit knochenbildenden Strukturen von einer bis zu 40µm dicken Knochenschicht umgeben sind. Klinisch hat sich diese Knochenneubildung noch nicht nachweisen lassen. HELMS (1980) stellt demgegenüber fest, daß es in der Pauke bei CERAVITAL^{R}-Implantaten zu keiner Anlagerung und Neubildung von Knochen kommt.

II. Problemstellung

Die zahlreichen Untersuchungen mit Implantaten aus Glaskeramik haben gezeigt, daß diese Materialien im Gewebe bioaktiv sind. Sie können allerdings nicht bedenkenlos in Gewebe implantiert werden. Vor allem bei den stärker löslichen Glaskeramiken kann es vor allem in Weichgeweben zu unerwünschten Gewebereaktionen kommen. Da bei Glaskeramiken auch die Gewebereaktion in verschiedenen Lagergeweben Unterschiede aufweisen kann, lassen sich die Ergebnisse von einem speziellen Implantationsort nicht ohne weiteres auf einen anderen Ort oder ein anderes Gewebe übertragen.

Eine tierexperimentelle Untersuchung über die Verträglichkeit von MACOR^{R}-Glaskeramikimplantaten wurde von GIBBONS (1980) veröffentlicht. Er implantierte die Implantate subkutan und intramuskulär und stellte fest, daß die Glaskeramikimplantate in beiden Fällen relativ gut verträglich waren, obwohl histologisch vereinzelte Fremdkörperriesenzellen gefunden wurden.

Es stellt sich nun die Frage, wie gut die Verträglichkeit von MACOR^{R}-Glaskeramik im Mittelohr ist. Darüberhinaus soll geprüft werden, ob es zu einer induzierten Knochenneubildung durch die Glaskeramikimplantate kommt und wie stark diese ist.

III. Eigene Untersuchungen über die Gewebereaktion auf eine MACOR^{R}-Glaskeramik im Mittelohr von Meerschweinchen und Kaninchen.

1. Material

1.1. Implantate

Die Mittelohrprothesen bestehen aus MACOR^{R}-Glaskeramik mit folgender Zusammensetzung:

46% SiO_2, 16% Al_2O_3, 10% K_2O, 17% MgO, 7% B_2O_3 und 4% F_2

Verwendet wurden zwei verschiedene Implantatformen die die Firma RICHARDS herstellt:

Ceramic TORP F/Animals und
Plester Type Ceramic Piston (Glaskeramik-Prothese mit Platindrahtschlaufe).

1.2. Tiere

Die Implantate wurden in das Mittelohr von je drei ausgewachsenen Kaninchen und Meerschweinchen eingesetzt. Die Meerschweinchen wogen zwischen 290 g und 380 g und die Kaninchen zwischen 2900 g und 3900 g.

2. Operatives Vorgehen

2.1. Meerschweinchen

Die Tiere bekamen als Anästhetikum 1,5-2 ml NEMBUTAL^{R} (die NEMBUTAL^{R}-Stammlösung mit 60mg/ml wurde im Verhältniss 1 : 9 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt) langsam intramuskulär injiziert. Außerdem wurde als Lokalanästhetikum 1-2 ml XYLOCAIN^{R} (2%) retroauriculär gespritzt. Nach enthaaren und desinfizieren wurde hinter dem linken Ohr ein Schnitt nach unten vorne gelegt. Die Weichteile wurden abgedrängt und die Bulla mit einem abgewinkelten Rundmesser freigelegt und dann mit einem scharfen Löffel und einem spitzen Skalpell eröffnet. Einem Meerschweinchen (Tier Nr.1785) wurde eine MACOR^{R}-Glaskeramikprothese mit Platindrahtschlaufe (Plester Type Ceramic Piston), aber ohne Schaft, eingesetzt. Den beiden anderen Meerscheinchen wurde jeweils eine MACOR^{R}-Glaskeramikprothese (Ceramic TORP F/Animals) quer, zwischen Trommelfell und Gehörknöchelchenkette, eingeklemmt. Die Wunde wurde vernäht und zum Schutz mit einem Sprühverband versehen.

2.2.Kaninchen

Den Kaninchen wurde ebenfalls NEMBUTAL^{R} (gleiche Verdünnung wie bei den Meerschweinchen) intramuskulär gespritzt. Dabei wurden den Tieren zunächst 4 ml und nach einigen Minuten,je nach Bedarf,weitere

2-4 ml NEMBUTAL^{R} intramuskulär injiziert. Als Lokalanästhetikum wurden 2ml XYLOCAIN^{R}1% retroauriculär gespritzt. Um eine ausreichende Narkosetiefe zu gewährleisten wurde zusätzlich Äther verwendet.Nachdem die Tiere enthaart und desinfiziert worden waren, wurde hinter dem linken Ohr ein bogenförmiger Schnitt gelegt, die Nackenmuskulatur zur Seite gedrängt und die hintere Gehörgangswand dargestellt. Als Orientierungshilfe wurde ein schmales Rasparatorium in den äußeren Gehörgang geschoben. Dann wurde ein tympanomeataler Lappen präpariert, die Gehörgangswand abgetragen und ein breiter Zugang zum Mittelohr geschaffen. Einem Kaninchen (Nr.5948) wurde nach Entnahme des Amboß eine MACOR^{R}- Glaskeramikprothese (Ceramic TORP F/Animals) und den beiden anderen Kaninchen (Nr.5943 und 5946) MACOR^{R}- Glaskeramikprothesen mit einer Platindrahschlaufe (Plester Type Ceramic Piston) eingesetzt.Bei einem Kaninchen(Nr.5946) wurde eine kleine Trommelfellperforation mit einem Stück Muskel verschloßen. Nach zurückschlagen des tympanomeatalen Lappens und Einlegen einer TERRAMYCIN^{R} "Salben-Plombe" wurde die Wunde mit einer zweischichtigen Naht verschloßen.

3. Tragedauer der Prothesen

Meerschweinchen	Nr.1791 u. 1793	3 Monate
Kaninchen	Nr.5943 u. 5948	3 Monate
Kaninchen	Nr.5946	4 Monate
Meerschweinchen	Nr.1785	9 Monate

4. Herstellung der Präparate

4.1. Entnahme der Prothesen

Die Tiere wurden rasch getötet. Bei den Kaninchen wurde sofort Fixationslösung nach KARNOVSKY (1965) durch den äußeren Gehörgang in das Mittelohr gespritzt. Die Köpfe wurden abgetrennt und auf Eis kühl aufbewahrt. Dann wurde die Bulla tympanica herausgebrochen und für 24 Stunden in Fixationlösung aufbewahrt. Anschließend wurde die Prothese mit dem umgebenden Gewebe vorsichtig herauspräpariert und in Waschpuffer gelegt. Bei den Meerschweinchen wurde sofort nach Absetzen des Kopfes die Bulla tympanica mit einer Knochenzange (nach LUER) herausgebrochen und in Fixationslösung (KARNOVSKY) gegeben. Einen Tag später wurden die Prothesen herauspräpariert und in Waschpuffer gelegt.

4.2. Entwässerung und Einbettung in ARALDIT (CIBA)

Die Prothesen wurden mit dem Gewebe ihrer Umgebung in folgenden Arbeitsgängen entwässert und in ARALDIT (CIBA) eingebettet:

1. Vorfixierung in Fixationslösung nach KARNOVSKY bei 4° C. und PH 7,4.
2. In Waschpuffer (0,1 m Cacodylatpuffer + o,2 m Saccharose 30 Min. schütteln.
3. In 1% OsO_4 gelöst in 0,1 m Cacodylatpuffer 30 Min. schütteln.

4. In Waschpuffer (s.o.) 30 Min. schütteln
5. In Waschpuffer (s.o.) 30 Min. schütteln
6. In 50% Alkohol 30 Min. schütteln
7. In 70% Alkohol 30 Min.schütteln
8. In 70% Alkohol + Uranylacetat über Nacht im Kühlschrank stehen lassen.
9. In 85% Alkohol 30 Min. schütteln
10. In 96% Alkohol 30 Min. schütteln
11. In 100% Alkohol 30 Min. schütteln
12. In 100% Alkohol 30 Min. schütteln
13. In 100% Alkohol 30 Min. stehen lassen
14. In Propylenoxid 30 Min. schütteln
15. In Propylenoxid 30 Min. schütteln
16. In Propylenoxid + ARALDIT 30 Min. schütteln danach über Ncht im Kühlschrank geschlossen stehen lassen.
17. In ARALDIT 1 Std. stehen lassen
18. In ARALDIT 1 Std. stehen lassen
19. ARALDIT in Formen gießen und Prothesen übertragen. 1 Std. bei Zimmertemperatur stehen lassen
20. Polymerisation bei 60° C für 12 Stunden
21. Polymerisation bei 90° C für 12-24 Stunden

4.3. Herstellung der histologischen Präparate

Die ARALDIT-Blöckchen wurden mit einer Rasierklinge und einer Diamantfräse vorsichtig angespitzt. Von dem Gewebe auf der Prothesenoberfläche wurden mit einem Ultramikrotom Semi- und Ultradünnschnitte angefertigt.Zum Teil gelang es auch die Prothese mit

anzuschneiden. Die Semidünnschnitte wurden mit einer modifizierten Polychromfärbung in Anlehnung an HUMPHREY und PITTMANN (1974) und MORGENROTH et al.(1970) angefärbt. Dazu werden drei Lösungen benötigt:

1.) Blaue Farblösung (blue stain): 0,13g Methylenblau, 0,02g Azur II, 10ccm Glycerin, 10ccm Methylalkohol und 80ccm aqua dest. werden verrührt bis alles gelöst ist und dann filtriert.
2.) NaOH 1% ige wässrige Lösung
3.) Rote Farblösung (red stain): 1 Teil Stammlösung und 4 Teile aqua dest. (Stammlösung: 0,2% iges basisches Fuchsin).

Einfärbung: die Schnitte werden auf einer Heizplatte ca. 5 Minuten bei 70-75° C gestreckt und getrocknet. Dann werden einige Tropfen blue stain auf die Schnitte gegeben und die Schnitte werden auf einer Heizplatte 45 sec. getrocknet. 4-6 Tropfen NaOH auf die Farblösung geben, mischen, mit aqua dest. abspülen und auf einer Heizplatte trocknen lassen. Red stain auf die Schnitte geben, 30 sec. auf der Heizplatte trocknen lassen. Mit aqua dest. abspülen und auf der Heizplatte endgültig trocknen lassen.

Die Kontrastierung der Ultradünnschnitte erfolgte mit einer Bleilösung nach einer Methode von REYNOLDS (1963). Herstellung der Lösung: 30 ml H_2O dest, 1,33g Pb-Nitrat, 4 ml 1 N NaOH (=4%) und 12 ml H_2O dest. Die ersten drei Teile werden in einem Erlenmeyer-Kolben (50ml) 30 Min. geschüttelt. Dazu kommen noch das 1N NaOh und die 12ml H_2O dest. bis das Blei völlig gelöst ist. Die Einfärbzeit beträgt 15-30 Minuten.

5. Ergebnisse

5.1. Makroskopische Befunde

5.1.1. In situ

Nach Eröffnen der herauspräparierten Bullae waren die MACOR^{R}-Glaskeramikprothesen bei allen Kaninchen sowie bei zwei Meerschweinchen reizlos eingeheilt. Alle Prothesen saßen fest im Mittelohr und waren mit zarter Mittelohrschleimhaut überzogen (Abb. 1a, 2a,3b,4a u.5a). Bei einem Meerschweinchen war das gesamte Mittelohr mit entzündlichem Sekret ausgefüllt.

5.1.2. Schliffpräparate

Bei allen Araldit-Blöckchen ist zwischen dem reinen Kunststoff und der Prothese eine dunkel gefärbte, osmierte Gewebeschicht zu erkennen. Diese osmierte Gewebeschicht überzieht die Prothesenoberflächen zum größten Teil sehr ungleichmäßig. So sieht man an vielen Stellen zwischen der dunkel gefärbten Schicht die weiße Prothese ohne eine darüber liegende osmierte Schicht. Außerdem ist bei Prothesen mit einer längeren Tragedauer diese osmierte Gewebeschicht deutlich stärker ausgebildet (vergl. Abb. 1b,2b,3c,4b u.5b). Verglichen mit dem Araldit ist die osmierte Gewebeschicht teilweise sehr hart und spröde und läßt sich entsprechend schlecht mit dem Diamanten beziehungsweise Glasmesser im Ultramikro-

tom schneiden. Bei einem Präparat (Meerschweinchen Nr.1785) entstand beim Schneiden eine regelrechte Bruchlinie (Abb.4b).

5.2. Licht- und elektronenmikroskopische Ergebnisse

Die Ergebnisse der licht und zum Teil auch elektronenmikroskopisch durchgeführten Untersuchungen werden in den folgenden Abschnitten für jedes Tier einzeln beschrieben und im Rahmen einer Tabelle (Tabelle III) zusammengefaßt. Die Reihenfolge richtet sich dabei nach der Tragedauer der Prothesen.

5.2.1. Meerschweinchen Nr. 1791 (Tragedauer: 3 Mon.)

Die der Prothese anliegende Gewebeschicht besteht aus einem Epithel, unter dem ein straffes, faserreiches Bindegewebe mit länglichen Fibroblasten liegt, das in ein zell- und blutgefäßreiches Bindegewebe übergeht (Abb. 1c, 1d, 1e und 1f).

5.2.2. Meerschweinchen Nr. 1793 (Tragedauer: 3 Mon.)

Auf allen Präparaten große Mengen an Entzündungszellen zu erkennen.

5. 2. 3. Kaninchen Nr. 5943 (Tragedauer: 3 Mon.)

Das Gewebe an der Prothesenoberfläche besteht aus einem netzartig strukturierten Bindegewebe mit nur wenigen Zellen. In das lockere Bindegewebe sind umschriebene, unterschiedlich große Bezirke aus Knochengewebe eingebettet. Die Randbezirke des Knochengewebes sind stark lichtundurchlässig (Abb. 2c, 2d, 2e). In den Osteocytenhöhlen liegen Osteocyten, die auch bei elektronenmikroskopischer Betrachtung völlig intakt erscheinen (Abb. 2f).

5. 2. 4. Kaninchen Nr. 5948 (Tragedauer: 3 Mon.)

Die Gewebeschicht, die die Prothese umgibt, besteht hauptsächlich aus einem Bindegewebe mit in allen Richtungen verlaufenden kräftigen Kollagenfasern und einzelnen Zellen. Dieses geflechtartige Bindegewebe geht stellenweise in eine osteoides Gewebe über, wobei sich kollagene Fasern aus dem Bindegewebe ohne Unterbrechung im osteoiden Gewebe fortsetzen. Im Knochengewebe liegen zahlreiche relativ flache Osteoblasten, die zum Teil in nahezu parallelen Reihen angeordnet sind (Abb. 3d u. 3 e).

5. 2. 5. Kaninchen Nr. 5946 (Tragedauer: 4 Mon.)

Das Gewebe in der unmittelbaren Umgebung der Prothese besteht aus mehreren Gewebeschichten. Unter einem flachen endothelartigem Epithel liegt ein Bindegewebe mit zahlreichen flachen, in mehreren Reihen liegenden Fibroblasten. Dieses fibröse Bindegewebe geht nahtlos

in ein zell- und gefäßreiches Bindegewebe über. Dabei handelt es sich bei der Mehrzahl der Zellen um Fibroblasten. An dieses zell- und gefäßreiche Bindegewebe grenzt ein Knochengewebe (Abb.4d u.4e). Auf einigen histologischen Präparaten (Abb. 4g u.4i) erkennt man ein geflechtartiges Knochengewebe mit zahlreichen Osteoblasten. Dieses geht dann in ein stärker differenziertes Knochengewebe über, in dem sich die Osteoblasten bereits eingemauert haben und so zu Osteozyten geworden sind. Auf einigen histologischen Präparaten ist die Übergangszone Glaskeramik-Gewebe zu sehen (Abb. 4j,4k u. 4l). An die Keramik grenzt z.T. eine glasige Lyse-Schicht,in welche kollagene Fasern inserieren. Hier finden sich vereinzelt Riesenzellen und Makrophagen mit vakuoliger Degeneration.

5.2.6. Meerschweinchen Nr.1785 (Tragedauer: 9 Mon.)

Bei der osmierten, dunkel gefärbten Gewebeschicht handelt es sich um ein Knochengewebe mit einem darüber liegenden zell- und gefäßreichen Bindegewebe auf dem ein flaches endothelartiges Epithel liegt. Das Knochengewebe besitzt zahlreiche gleichmäßig verteilte Osteozyten, die in ihren Höhlen liegen. Die Randzone des Knochengewebes ist stark lichtundurchlässig (Abb. 5c u. 5d).

TABELLE III

Tier	Prothese	Trage-dauer	Makroskopische Befunde	Mikroskopische Ergebnisse
Meerschw. Nr.1791	Ceramic TORP F/Animals	3 Mon.	Prothese ist mit Mittelohrschleimhaut bedeckt	- flaches einschichtiges Epithel - fibröses Bindegewebe, darunter - zell-u.gefäßreiches Bindegewebe
Meerschw. Nr.1793	Ceramic TORP F/Animals	3 Mon.	völlig vereitertes Mittelohr	- zahlreiche Entzündungszellen
Kaninchen Nr.5943	Plester Type Ceramic Piston	3 Mon	Prothese ist mit zarter Mittelohrschleimhaut bedeckt	- flaches Epithel - weitmaschiges,fibröses Bindegewebe in dem kleine Zonen mit Knochengewebe liegen
Kaninchen Nr.5948	Ceramic TORP F/Animals	3 Mon.	Prothese ist mit zarter Mittelohrschleimhaut bedeckt	- Epithel - Bindegewebe mit kräftigen sich kreuzenden Fasern
Kaninchen Nr.5946	Plester Type Ceramic Piston	4 Mon.	Prothese ist mit zarter Mittelohrschleimhaut bedeckt	- flaches einschichtiges Epithel - faserreiches Bindegewebe, - zell-u.gefäßreiches Bindegewebe, daß in Knochengewebe übergeht - glasige Lyse-Schicht,in welche Fasern inserieren
Meerschw. Nr.1785	Plester Type Ceramic Piston	9 Mon.	Prothese ist mit zarter, stark vaskularisierten Mittelohrschleimhaut bedeckt	- Epithel - schmale,faserreiche z.T auch zell-u.blutgefäßreiche Bindegewebszone, geht in - größere Bereiche mit Knochengewebe über

IV. Diskussion

Die licht- und elektronenmikroskopische Auswertung der histologischen Präparate hat gezeigt, daß es nach Implantation von MACOR^{R}-Glaskeramikprothesen in das Mittelohr von Kaninchen und Meerschweinchen zu keinen schwerwiegenden Abwehr- und Entzündungsreaktionen kommt. Die starke Mittelohrvereiterung bei einem der Meerschweinchen stellt einen Befund dar, der auch ohne die Implantation einer Prothese häufiger beobachtet wird. Dagegen ist bei allen anderen Prothesen die Bildung eines fibrösen Gewebes zu sehen. Aus den Ergebnissen der mikroskopischen Auswertung der Präparate läßt sich die Schlußfolgerung ziehen, daß MACOR^{R}-Glaskeramikprothesen im Mittelohr von Kaninchen und Meerschweinchen relativ gut gewebeverträglich sind.

Bei allen Tieren waren die Prothesen mit zarter Mittelohrschleimhaut bedeckt. Darunter liegt ein fibröses Gewebe an, das ein gefäß- und zellreiches Bindegewebe anschließt. Innerhalb des Bindegewebes kam es bei vier Tieren (Nr. 5943,5946,5948 u.1785) zur Bildung von Knochengewebe. Dabei werden die Prothesen sehr ungleichmäßig von osteoidem Gewebe bedeckt.

Die Bildung des Knochengewebes geht augenscheinlich vom gefäß- und zellreichen Bindegewebe aus und erfolgt im Sinne einer Faserknochenneubildung, wobei sich Mesenchymzellen zu Fibroblasten proliferieren, Kollagenfasern produzieren und sich in Osteoblasten umwandeln. Diese bilden dann außer Kollagenfasern das Osteoid, mauern sich ein und werden zu Osteocyten. Wodurch dieser Prozeß,

der zur Knochenneubildung führt, in Gang gesetzt beziehungsweise aktiviert wird, läßt sich nicht sicher feststellen. Es können hier lediglich durch den Vergleich mit anderen Untersuchungen, die sich ebenfalls mit der Implantation von Glaskeramiken in Gewebe beschäftigten Mutmaßungen über die Ursache der Knochenneubildung auf der Glaskeramikoberfläche angestellt werden.

Nach RECK (1981a) bildet sich bei CERAVITAL^{R}-Glaskeramik nach einer Implantation in das Mittelohr von Kaninchen auf der Implantatoberfläche eine dünne Knochenschicht. Anders als bei bioaktiven Glaskeramiken kommt es bei den bioinerten Aluminiumoxidkeramiken nach einer Implantation in das Mittelohr zu keiner Knochenneubildung.Mittelohrprothesen aus Aluminiumoxidkeramik werden von normaler Mittelohrschleimhaut bedeckt und es kommt weder zum Auftreten von Histiocyten oder Makrophagen noch zu einer fibrösen Abkapselung (JAHNKE et al., 1982).

Verschiedene Autoren (BLENCKE et al.,1974b, CLARK et al., 1976, HENCH und PASCHALL,1974), die sich intensiv mit dem Verhalten von CERAVITAL^{R} und den von HENCH entwickelten Glaskeramiken in Geweben beschäftigten, haben festgestellt, daß es auf der Oberfläche dieser Glaskeramiken zur Abgabe von Ionen kommt, die dann die Mesenchymzellen beziehungsweise Fibroblasten und Osteoblasten in irgendeiner Form beeinflußen. Es liegt die Vermutung nahe, daß es bei MACOR^{R}- Glaskeramik ebenfalls zur Abgabe von Ionen kommt. Bei CERAVITAL^{R} und den von HENCH entwickelten Glaskeramiken sind es in erster Linie Ca-, Na- und P-Ionen, die abgegeben werden und die Ursache für die Bioaktivität sein sollen. Da die MACOR^{R}-Glaskeramik weder Ca- noch Na- und P-Ionen enthält,sind es hier möglicherweise andere Ionen, die in das Gewebe abgegeben werden könnten. Dafür in Frage kommen

u.a. K-, F- und vor allem Mg-Ionen.

Denkbar wäre auch, daß es durch MACOR^{R}- Glaskeramikimplantate zu einer calciphylaktischen Reaktion, wie sie erstmals von SELYE (1962) beschrieben wurde,kommt. Da es überall dort, wo Verkalkungen auftreten auch zur Bildung von Knochengewebe kommen kann (EDER und GEDIGK, 1977), wäre dies eine mögliche Erklärung für das Auftreten von Knochenneubildungen auf der Oberfläche von in Gewebe implantierten Glaskeramikimplantaten.

Bei der calciphylaktischen Reaktion wird das Gewebe durch die Einwirkung eines "calcifiers" für eine Verkalkung sensibilisiert. Die Verkalkung wird dann durch einen zweiten Stoff, den "challenger" hervorgerufen. Außerdem müssen beide Stoffe innerhalb einer "kritischen Zeitperiode" auf das Gewebe einwirken. Als Challenger kommen vor allem Metallsalze, z.B. auch Mg- und Al-Salze in Frage. Von SELYE (1962) wird auch der Sonderfall der "direct calcifier" beschrieben. Dabei kommt es durch diese "direct calcifier" (z.B. $KMnO_4$) lokal zu einer Calciumanreicherung, ohne daß eine vorherige Sensibilisiereung durch einen Challenger notwendig ist. Möglicherweise wirken auch Teile oder aber abgegebene Ionen der MACOR^{R}- Glaskeramikprothesen wie ein solcher "direct calcifier".
Von Bedeutung ist die Frage, ob es sich bei der Knochenneubildung um einen zeitlich begrenzten und kontrolliert ablaufenden Vorgang handelt. Nach dem Einsetzen von MACOR^{R}- Glaskeramik in das Mittelohr von Kaninchen und Meerschweinchen hat sich gezeigt, daß es bereits drei Monate später auf der Prothesenoberfläche zur Bildung von Zonen aus Knochengewebe kommt. Bei den Prothesen

mit einer längeren Tragedauer waren diese Bezirke aus neugebildetem Knochengewebe deutlich dicker, ohne daß sich allerdings bei diesen Einzelfällen von einer Signifikanz sprechen ließe.
RECK (1981b) stellt fest, daß es bei CERAVITAL^{R}-Prothesen, die in das Mittelohr von Kaninchen implantiert wurden, zu einer Knochenneubildung kommt, die nach ca. drei Monaten beendet ist und eine Dicke von ungefähr 40 µm erreicht. Demgegenüber muß aufgrund der histologischen Ergebnisse bei MACOR^{R}- Glaskeramikprothesen, die keinen Hinweis auf eine Stagnation der Knochenneubildung erkennen ließen, davon ausgegangen werden, daß es zumindest in den ersten neun Monaten zu einer ständig fortschreitenden Knochenneubildung kommt.
Bei einer Prothese (Kaninchen Nr.5946) konnte die Übergangszone Glaskeramik-Gewebe histologisch dargestellt werden. Dabei ist auf der Glaskeramik stellenweise eine glasige Lyse-Schicht zu erkennen, in die kollagene Fasern inserieren. Diese Lyse-Schicht läßt sich durchaus mit der von GRISS et al.(1977) als "Elutionsschicht" bezeichneten Zone, die sich an der Oberfläche von in Gewebe implantierten CERAVITAL^{R}-Implantaten und den von HENCH entwickelten silikatreichen Glaskeramiken bildet, vergleichen.
Vom funktionellen Gesichtspunkt aus betrachtet wäre eine knöcherne Verbindung einer Mittelohrprothese mit den Stellen, die sie überbrücken soll, durchaus wünschenswert. Aber auf der anderen Seite besteht dadurch die Gefahr, daß die Prothese schon nach geringer Dislokation an Stellen, an denen es unerwüscht wäre, wie z.B am Promotorium oder Facialiskanal, knöchern fixiert wird und damit ihre Funktion verliert.

Wenn es sich, wie bei den MACOR^{R}-Prothesen um eine Stapes-Prothese handelt, bei der ein direkter Kontakt zum Innenohr entsteht, so stellt sich die Frage nach der Ototoxizität der Prothese. Dabei ist es bedenklich, für eine Stapes-Prothese ein Material zu verwenden, das nicht nur eine unkontrollierte Knochenneubildung hervorruft, sondern auch die Gefahr einer Innenohrschädigung besteht. Die Abgabe bestimmter Ionen könnte nämlich bei der Empfindlichkeit der Innenohrstrukturen zu irreversiblen Schädigungen führen. Das ist natürlich bei den bisher verwendeten Implantaten, z.B. bei den Platinband-Teflon-Prothesen,nicht der Fall.
Für die Rekonstruktion der Gehörknöchelchenkette bei Tympanoplastiken, also vor allem bei Mittelohren, die durch chronische Entzündungen teilweise zerstört wurden, stehen mit den bioinerten Aluminiumoxid-Keramikprothesen Implantate zur Verfügung, die eine ausgezeichnete Gewebeverträglichkeit besitzen und bereits seit geraumer Zeit mit guten Ergebnissen klinisch angewendet werden. Außerdem sind bei diesen Prothesen auch operationstechnische Probleme, u.a. die Frage der richtigen und festen Fixierung gut gelöst (JAHNKE u. PLESTER, 1980).

V. Zusammenfassung

Dem tierexperimentellen Teil dieser Arbeit geht eine allgemeine Betrachtung der Keramiken und ihrer Anwendung in der Medizin voraus. Dabei sollte u.a. der Unterschied zwischen bioinerten und bioaktiven Keramiken verdeutlicht werden. Während sich eine bionierte Aluminiumoxid-Keramik biochemisch im Gewebe völlig neutral verhält, haben bioaktive Keramiken wie z.B. Glaskeramiken eine aktive Oberfläche, durch die Knochengewebe so beeinflußt wird, daß es zu einer physiko-chemischen Verbindung zwischen Implantat und Knochen kommt.
Ferner wird ein kurzer Überblick über die im Mittelohr zum Ersatz der Gehörknöchelchenkette verwendeten Materialien gegeben.
Bei jeweils drei Meerschweinchen und Kaninchen wurden MACOR^{R}-Glaskeramikprothesen in das linke Mittelohr eingesetzt. Dabei wurden zwei verschiedene Prothesenformen (Plester Type Ceramic Piston und Ceramic TORP F/Animals) verwendet. Die Prothesen wurden nach einer Tragedauer von 3, 4 und 9 Monaten entnommen. Bei einem Meerschweinchen war die Bulla tympanica völlig vereitert. Alle anderen Prothesen waren reizlos eingeheilt und knochenfest mit der Bulla-Wandung verwachsen. Auf den Prothesen lag eine zarte Mittelohrschleimhaut. Die licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten, daß es in der Umgebung der Prothesen zu keinen schwerwiegenden Abstoßungs- und Entzündungsreaktionen gekommen war. Bei allen Prothesen bildete sich eine fibröse Gewebeschicht, die unter einem meist sehr flachen Epithel lag. Daran schloß sich eine zell- und gefäßreiche Bindegewebsschicht an.

Innerhalb des Bindegewebes kam es zu unregelmäßigen Knochenneubildungen. Bei einer Prothese wurde der Übergang Glaskeramik-Gewebe dargestellt. Dabei zeigte sich, daß sich an der Keramik z.T. eine Lyse-Schicht ausgebildet hatte, in welche kollagene Fasern inserierten. Hier fanden sich vereinzelt Riesenzellen und Makrophagen mit vakuoliger Degeneration.
Die Verwendung von MACOR^{R}- Keramik als Steigbügelersatz ist nicht nur wegen der Knochenneubildung kontraindiziert, sondern auch deshalb, weil in lösunggehende Substanzen wie z.B. B_2O_3, MgO oder F_2 möglicherweise ototoxisch sind. Die Ergebnisse bestätigen, wie wichtig es ist neue Biomaterialien vor einer klinischen Anwendung tierexperimentell im Implantatlager zu überprüfen.

VI. Anhang mit Abbildungen

Abb. 1a (Meerschweinchen Nr.1791
3 Mon. p.op.)

Freipräparierte und eröffnete Bulla tympanica mit Glaskeramikprothese (Ceramic TORP F/Animals). Die Prothese ist mit zarter Mittelohrschleimhaut bedeckt (Pfeil).

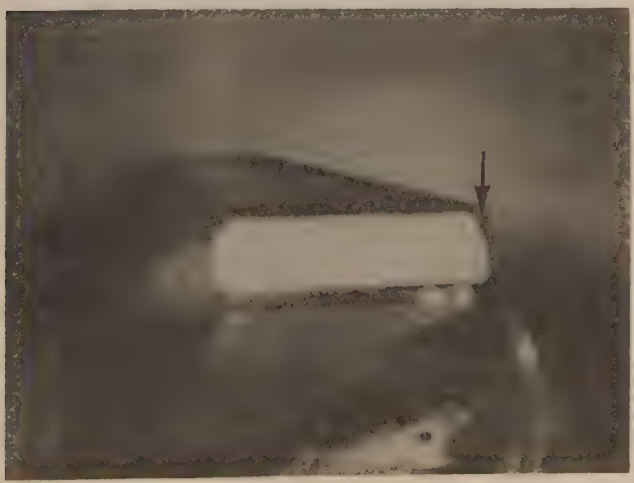
Vergr. 14 x

Abb. 1b (Meerschweinchen Nr.1791
3 Mon p.op.)

In ARALDIT eingebettete Prothese. Die Endplatte ist beim Anschleifen abgebrochen (Pfeil).

Vergr. 14 x

1a



1b

Abb. 1c (Meerschweinchen Nr.1791
3 Mon. p.op.)

Bindegewebe mit kräftigen kollagenen Faserbündeln (kf) und daran anschließend zahlreiche Blutgefäße (bg). Die Pfeile kennzeichnen einen kleinen Bereich mit Epithel.

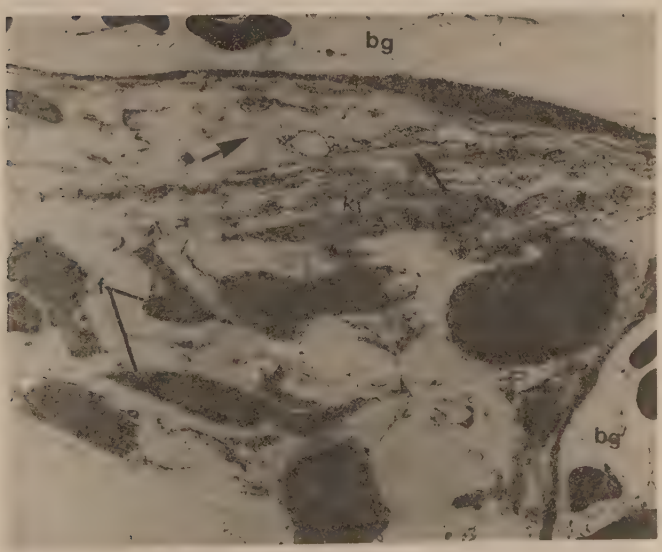
Vergr. 200 x

Abb. 1d (Meerschweinchen Nr.1791
3 Mon p.op.)

Elektronenmikroskopische Übersichtsaufnahme der subepithelialen Schicht mit Blutgefäßen (bg), Fibroblasten (f), Kollagenfasern (kf) und einer homogenen Substanz (Pfeil).

Vergr. 2 700 x

1c



1d

Abb. 1e (Meerschweinchen Nr.1791
3 Mon. p.op.)

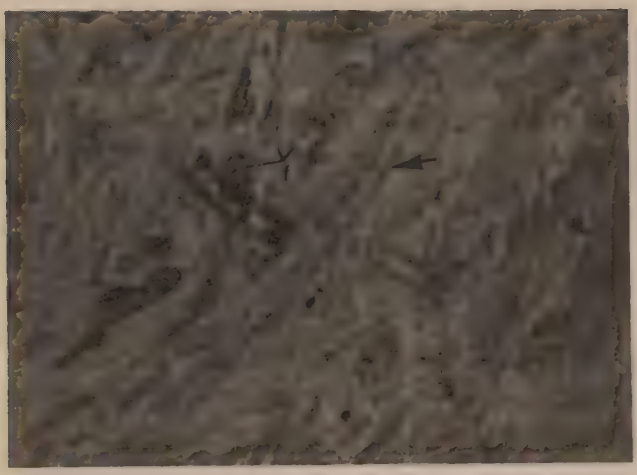
Bindegewebe mit kollagenen Fasern
(Pfeile) und Fibroblasten (f).

Vergr. 450 x

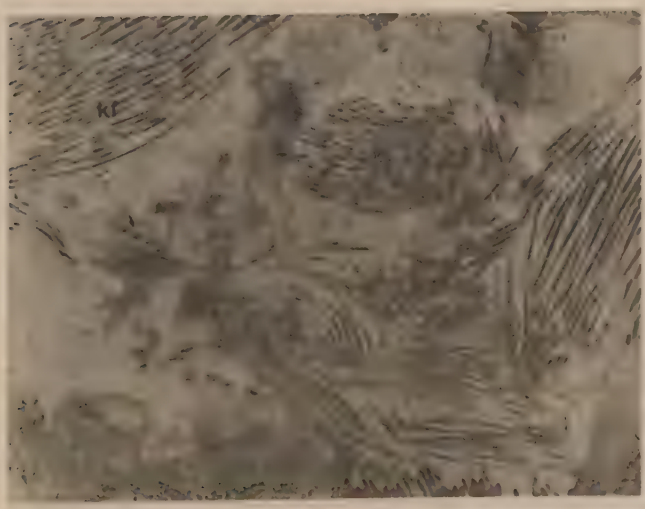
Abb. 1f (Meerschweinchen Nr.1791
3 Mon. p.op.)

Elektronenmikroskopische Aufnahme
mit einem Ausschnitt aus dem faser-
reichen Bindegewebe. Quer und längs
getroffene Kollagenfasern (kf).

Vergr. 14 700 x



1e



1f

Abb. 1g (Meerschweinchen Nr.1791
3 Mon. p.op.)

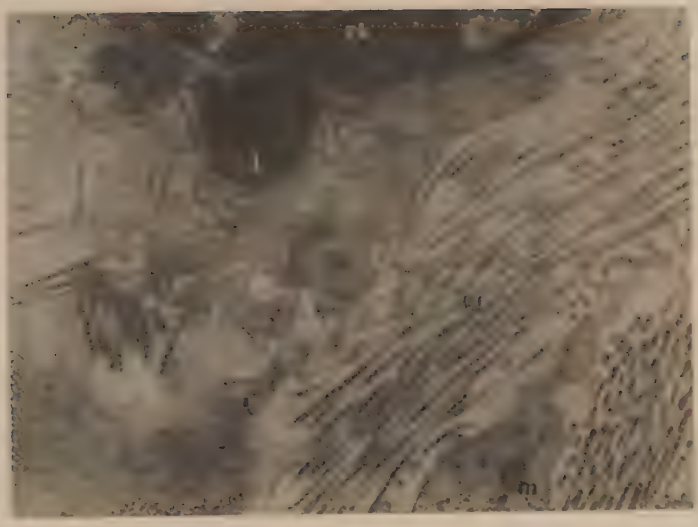
Elektronenmikroskopische Aufnahme aus dem Bindegewebe mit Kollagenfasern (kf),Teil eines Zellkern (zk), Cytoplasma, endoplasmatischem Reticulum (eR), Mitochondrien (m) und einem Lysosomen (l).

Vergr. 33 000 x

Abb. 1h (Meerschweinchen Nr.1791
3 Mon. p.op.)

Angeschnitten sind zwei aneinandergrenzende Epithelzellen mit Mikrovilli, zonula occludens (zo) und Desmosomen (d). Im Cytoplasma Mitochondrien (m) und Lysosomen (l). Teil eines Zellkern (zk).

Vergr. 27 000 x



1g

1h

Abb. 2a (Kaninchen Nr.5943
3 Mon. p.op.)

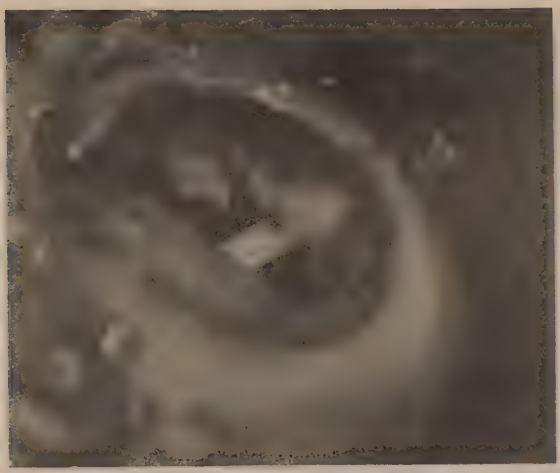
Freipräparierte und eröffnete Bulla tympanica. Durch die Öffnung ist der Prothesenschaft (Pfeil) zu sehen.

Vergr. 8 x

Abb. 2b (Kaninchen Nr.5943
3 Mon.p.op.)

In ARALDIT eingebettete und angeschliffene Prothese. Am Übergang in den Prothesenschaft ist eine relativ breite, osmierte Gewebeschicht erkennbar (Pfeile).

Vergr. 14 x



2 a

2 b

Abb. 2c (Kaninchen Nr.5943
3 Mon. p.op.)

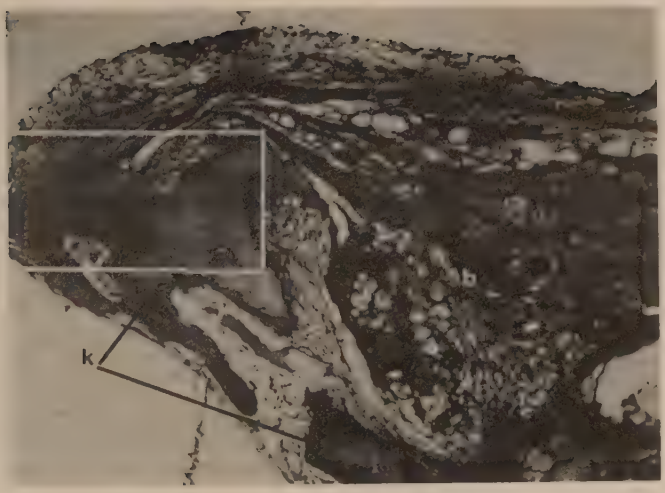
Netzartig strukturiertes Bindegewebe (b) mit Zonen aus Knochengewebe (k).

Vergr. 60 x

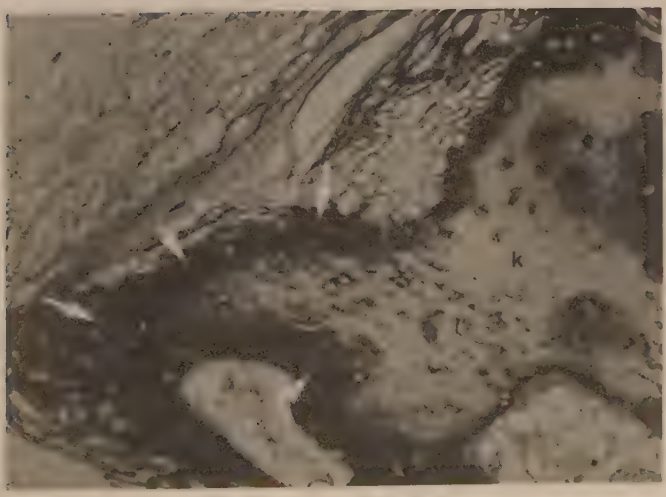
Abb. 2d (Kaninchen Nr.5943
3 Mon. p.op.)

Vergrößerter Ausschnitt von Abb. 2c Knochengewebe mit Ostezyten (k). Am Rande des Knochengewebes befindet sich eine Zone mit starker Lichtundurchlässigkeit (Pfeile).

Vergr. 120 x



2c



2d

Abb. 2e (Kaninchen Nr.5943
3 Mon. p.op.)

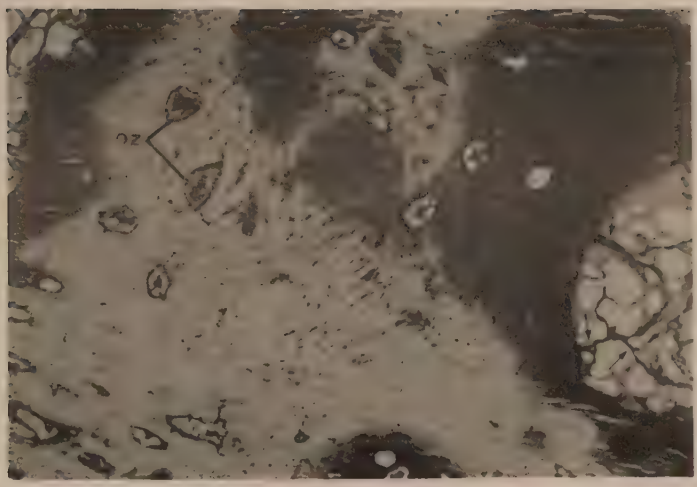
Ausschnitt aus dem Knochengewebe mit Osteozyten (oz). Vom osteoiden Gewebe gehen Ausläufer (Pfeile) in die netzförmige, bindegewebige Umgebung.

Vergr. 320 x

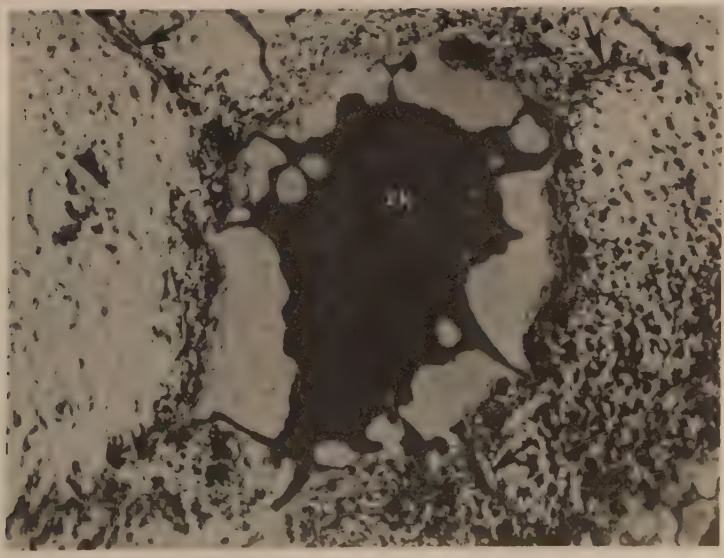
Abb. 2f (Kaninchen Nr. 5943
3 Mon. p.op.)

Osteocytenhöhle mit einem Osteocyten, der einen normalen Zellkern (zk) und Ausläufer besitzt, die in Knochenkanälchen liegen (Pfeile).

Vergr. 12 250 x



2e



2f

Abb. 2 g (Kaninchen Nr. 5943
3 Mon. p.op.)

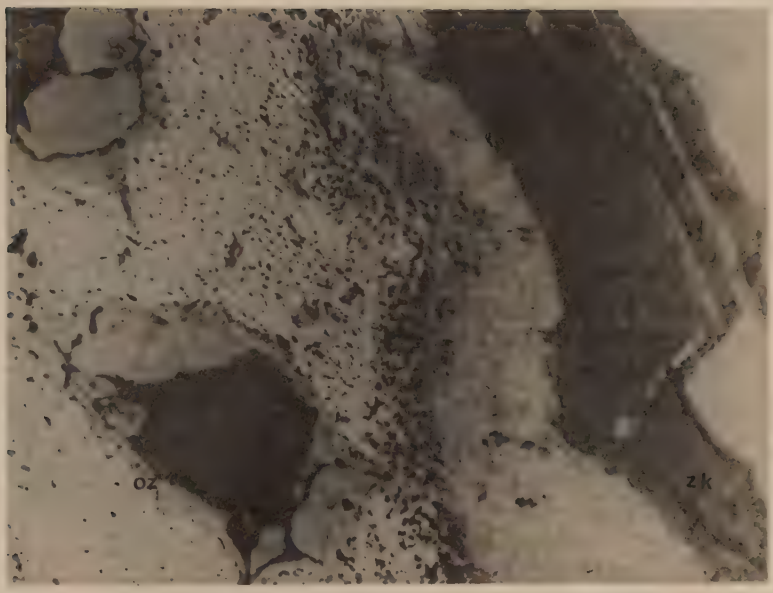
Osteoides Gewebe mit zwei in ihren Knochenhöhlen liegenden Osteocyten (oz). Am Rand sind einige flache Zellkerne angeschnitten (zk).

Vergr. 8 5oo x

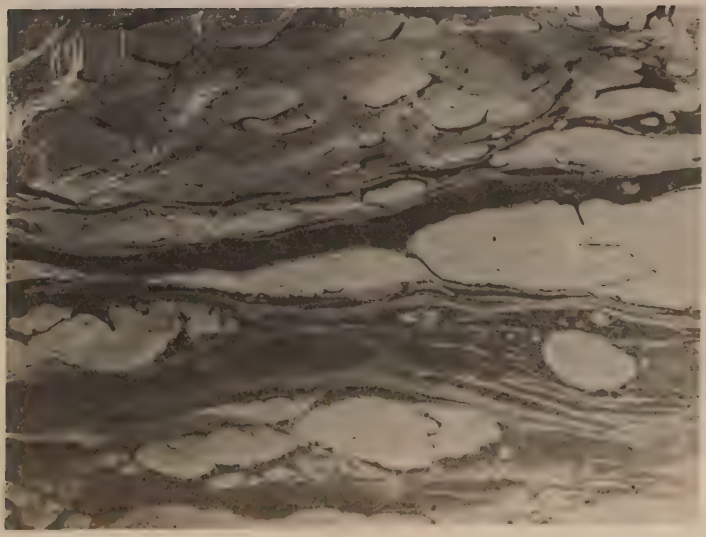
Abb. 2 h (Kaninchen Nr. 5943
3 Mon. p. op.)

Elektronenmikroskopische Übersichtsaufnahme aus dem weitmaschigen Bindegewebe.

Vergr. 1 loo x



2g



2h

Abb. 2 i (Kaninchen Nr. 5943
3 Mon. p. op.)

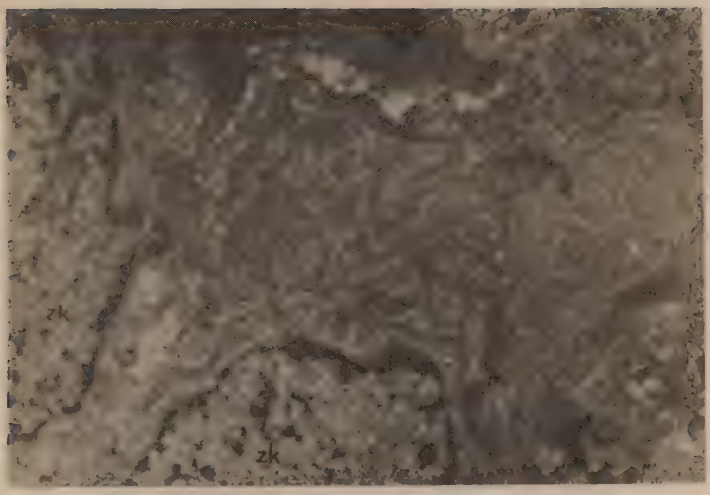
Zellkerne (zk) mit Cytoplasma, in dem ein granuliertes endoplasmatisches Retikulum (eR) mit einigen Mitochondrien (m) liegt.

Vergr. 14 7oo x

Abb. 2 j (Kaninchen Nr. 5943
3 Mon. p. op.)

Cytoplasma mit reichlich granuliertem endoplasmatischem Retikulum (eR), Mitochondrien (m) und Lysosomen (l).

Vergr. 14 7oo x



2 i

2 j

Abb. 3a (Kaninchen Nr.5948)

Mit einer Pinzette (p) wird die Prothese (Pfeil) in das eröffnete Mittelohr eingeschoben.Wundhaken (w).

Vergr. 8 x

Abb. 3b (Kaninchen Nr.5948
3 Mon.p.op.)

Freipräparierte und eröffnete Bulla tympanica. Durch die Öffnung ist die unter zarter Schleimhaut liegende Prothese (Pfeil) zu sehen.

Vergr. 5 x

3a

3b

Abb. 3c (Kaninchen Nr.5948, 3 Mon. p.op.)

Aufsicht auf die Schlifffläche der in Araldit eingebetteten Prothese. An der Unterseite der Endplatte ist eine dunkel osmierte Gewebeschicht zu erkennen (Pfeil).

Vergr. 8 x

Skizze Nr. 1

Prothese mit Lage der Schnitte (schraffierte Fläche).

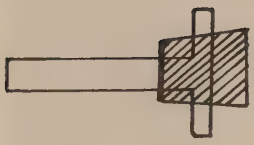
a.) Seitenansicht

b.) Aufsicht auf die Endplatte

(Der Pfeil zeigt die Schnittrichtung).

3 c

a.)



b.)

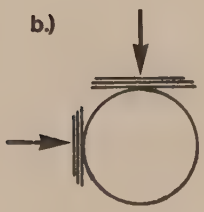


Abb. 3d (Kaninchen Nr.5948
3 Mon. p.op.)

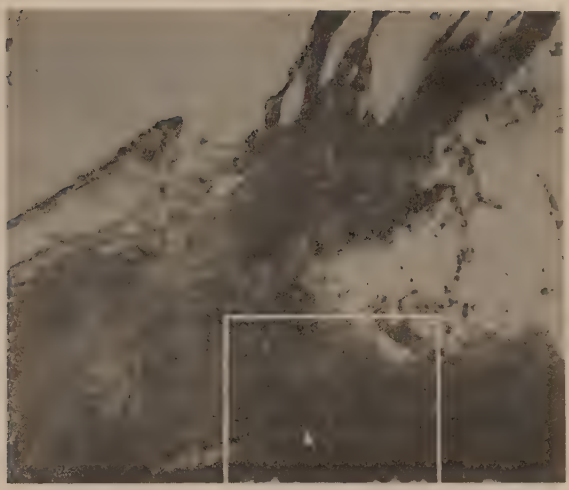
Kreuz und quer verlaufende Kollagenfasern (Pfeile) mit einzelnen Zellen. Das Bindegewebe geht in ein osteoides Gewebe (k) mit zahlreichen Osteoblasten über.

Vergr. 120 x

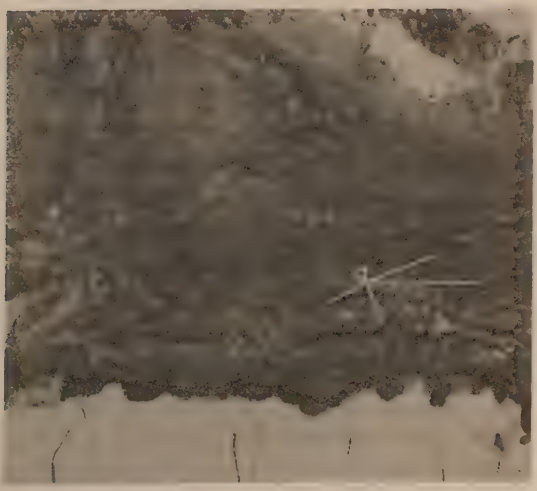
Abb. 3e (Kaninchen Nr. 5948
3 Mon. p.op.)

Vergrößerter Ausschnitt von Abb. 3d Knochengewebe mit mehreren Reihen flacher Osteoblasten (o).

Vergr. 320 x



3 d



3 e

Abb, 3 f (Kaninchen Nr. 5948
3 Mon. p. op.)

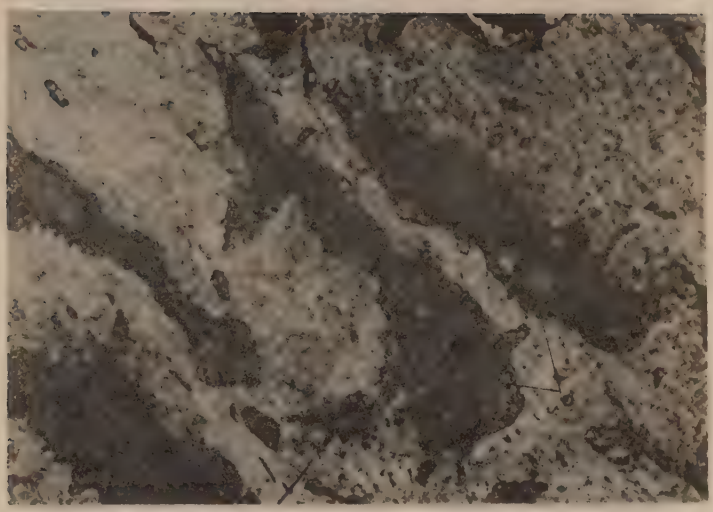
Neugebildeter Faserknochen mit Osteocyten (o) und in der Umgebung kollagenen Fasern.

Vergr. 6 45o x

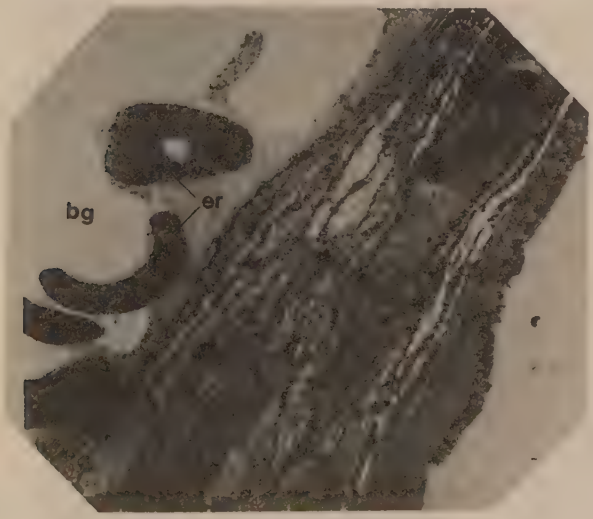
Abb. 3 g (Kaninchen Nr. 5948
3 Mon. p.op.)

Mittelohrepithel und subepitheliale Schicht mit Blutgefäßen (bg) Zellkern einer Endothelzelle (en) und Erythrozyten (er).

Vergr. 5 4oo x



3f



3g

Abb. 3 h (Kaninchen Nr. 5948
3 Mon. p. op.)
Elektronenmikroskopischer Ausschnitt aus dem Bindegewebe mit Zahlreichen kollagenen Fibrillen (kf), dem Teil eines Zellkerns (zk) und Lysosomen (l).

Vergr. 1o 65o x

Abb. 3 i (Kaninchen Nr. 5948
3 Mon. p. op.)

Zellkern (zk) in dessen Umgebung zahlreiche kleine Bezirke mit einer starken Elektronenundurchlässigkeit liegen (Pfeile).

Vergr. 1o 65o x

3 h

3 i

Abb. 4a (Kaninchen Nr.5946
4 Mon. p.op.)

Breit eröffnete Bulla tympanica. Durch die Öffnung ist die Prothese (p) mit ihrer Platin-Bandschlaufe (b) sichtbar.

Vergr. 14 x

Abb. 4b (Kaninchen Nr.5946
4 Mon. p.op.)

In ARALDIT eingebettete Prothese. Das ARALDIT-Blöckchen ist bereits angeschliffen. Die Prothese (p) ist größtenteils mit einer osmierten Gewebeschicht bedeckt, die so hart ist, daß es durch das Schneiden zur Bildung einer regelrechten Bruchlinie (Pfeil) kam.

Vergr. 22 x

4 a

4 b

Abb. 4c (Kaninchen Nr.5946
4 Mon. p.op.)

In ARALDIT eingebettete Prothese.
Ein großer Teil der Prothesen-
oberfläche ist mit einer durch
die Osmierung dunkel gefärbten
gewebeschicht(Pfeile) bedeckt.

Vergr. 15 x

Skizze Nr. 2

Prothese mit Lage der Schnitte:
a.) Seitenansicht
b.) Querschnitt
(Der Pfeil zeigt die
Schnittrichtung).

4c

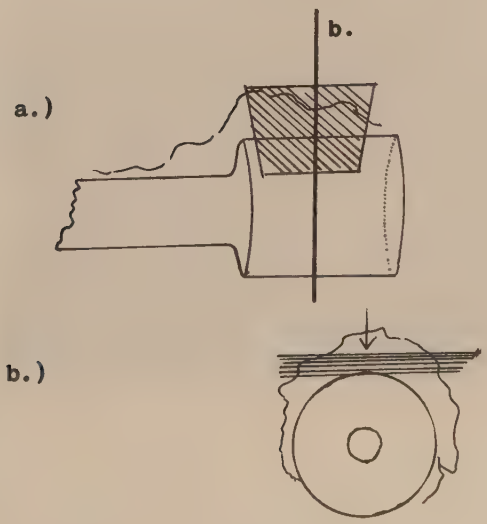


Abb. 4d (Kaninchen Nr. 5946
4 Mon. p.op.)

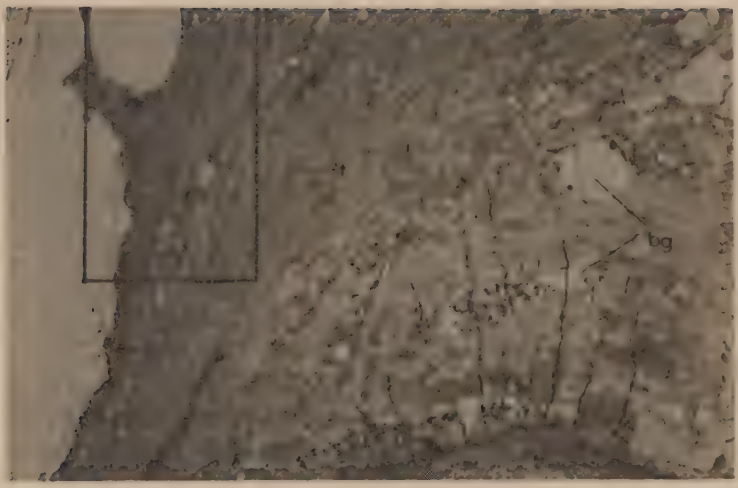
Bindegewebe mit schmalen Fibroblasten (f), geht in ein zell- und gefäßreiches (bg) Gewebe über. Am Bildunterrand Übergang in Knochengewebe (k).
(Die schwarzen Striche sind Artefakte).

Vergr. 120 x

Abb. 4 e (Kaninchen Nr. 5946
4 Mon. p.op.)

Vergrößerter Ausschnitt von Abb. 4d. Flaches Epithel (e), darunter liegen zwischen kollagenen Fasern zahlreiche langgestreckte Fibroblasten (Pfeile).

Vergr. 320 x



4d

4e

Abb. 4f (Kaninchen Nr.5946
4 Mon. p.op.)

Knochengewebe (k) mit Osteocyten (oz). Darüber liegt eine zellreiche Bindegewebszone mit Gefäßen (g) verschiedener dicke. An der Grenze zum Knochengewebe liegen Osteoblasten (o).

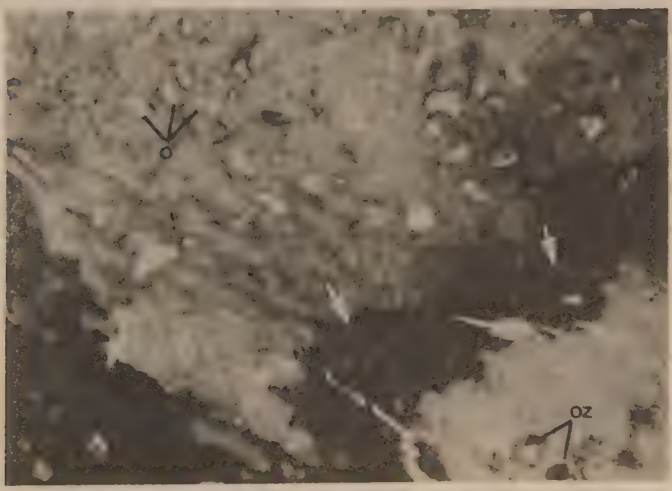
Vergr. 300 x

Abb. 4g (Kaninchen Nr.5946
4 Mon. p.op.)

Geflechtartiges Knochengewebe mit Osteoblasten (o), Übergang in eine dunkel gefärbte Zone (Pfeile), an die sich lamelläres Knochengewebe mit Osteocyten (oz) anschließt.

Vergr. 240 x

4 f



4 g

Abb. 4h (Kaninchen Nr.5946
4 Mon. p.op.)

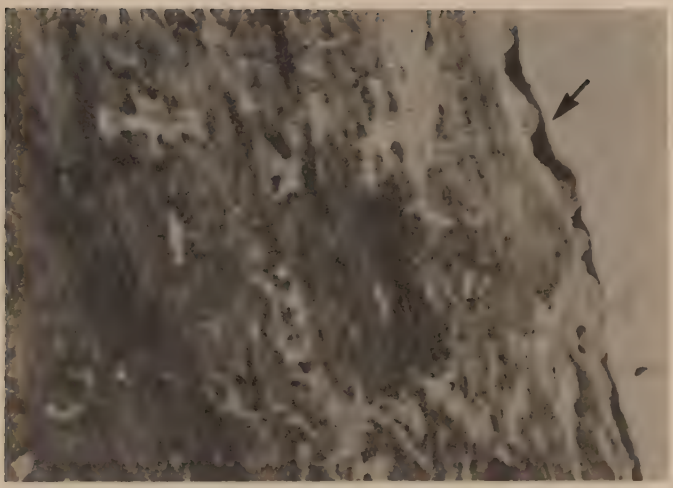
Flaches einschichtiges Epithel (Pfeil), darunter faserreiches Bindegewebe.

Vergr. 200 x

Abb. 4i (Kaninchen Nr. 5946
4 Mon. p.op.)

Geflechtartiges Knochengewebe mit Osteoblasten (o).

Vergr. 320 x



4 h

4 i

Abb. 4j (Kaninchen Nr.5946
4 Mon. p.op.)

Die Abbildung zeigt einen Schnitt, bei dem die Prothese mit angeschnitten werden konnte. Stelle an der die Prothese war (p). Daran grenzt z.T. eine glasige Lyseschicht (ls).Ansonsten schließt an die Prothese bzw. Lyse-Schicht Bindegewebe an, in dem Knochengewebe (k) liegt.

Vergr. 125 x

Abb. 4k (Kaninchen Nr.5946
4 Mon. p.op.)

Stelle,an der die Prothese war. Lyse-Schicht mit Riesenzellen (ls), darunter fibröses Bindegewebe.

Vergr. 400 x

4 j

4 k

Abb. 41 (Kaninchen Nr.5946
4 Mon. p.op.)

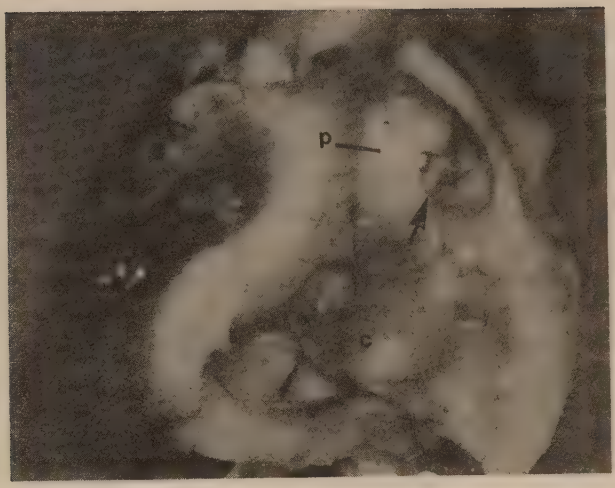
Lyse-Schicht (ls), in die kräftige kollagene Fasern(kf) inserieren.

Vergr. 600 x

41

Abb. 5a (Meerschweinchen Nr. 1785
9 Mon. p.op.)

Aufgebrochene Bulla tympanica mit gut sichtbarer Cochlea (c). Unter einer feinen Mittelohrschleimhaut liegt die Prothese (p). In der Schleimhaut sind mit bloßem Auge einige Gefäße zu sehen (Pfeil).



5a

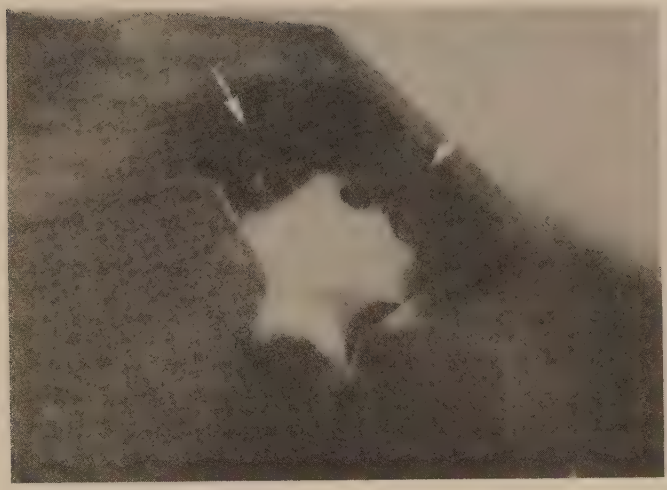
Abb. 5b (Meerschwinchweinchen Nr.1785
9 Mon. p.op.)

In ARALDIT eingebettete Prothese ohne Schaft. Der obere Teil der Prothese liegt unter einer dunkel osmierten Gewebeschicht (Pfeil).

Vergr. 14 x

Skizze Nr. 3

Prothese mit Lage der Schnitte. (Der Pfeil zeigt die Schnittrichtung).



5b

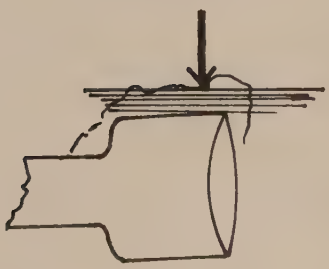


Abb. 5c (Meerschweinchen Nr.1785
9 Mon. p.op.)

Knochengewebe mit Osteozyten (o) und einer stark lichtundurchlässigen Randzone (Pfeile).

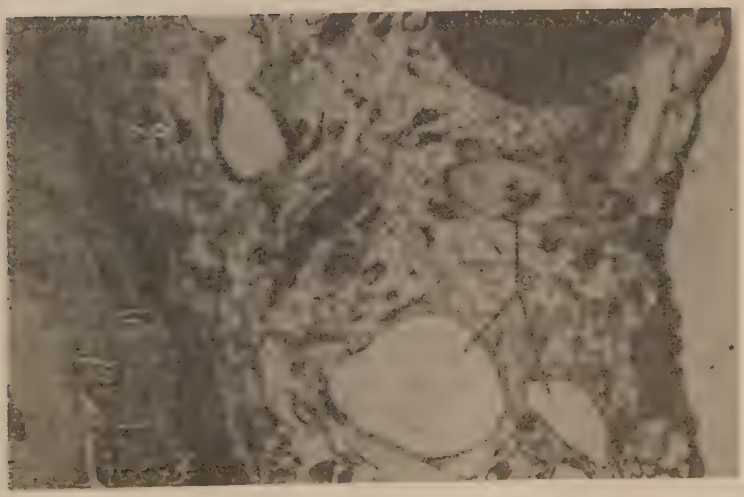
Vergr. 50 x

Abb. 5d (Meerschweinchen Nr.1785
9 Mon. p.op.)

Knochengewebe (k) mit angrenzendem fasrigen Bindegewebe mit einigen Osteoblasten, daß in in ein lockeres Gewebe mit zahlreichen Blutgefäßen (g) übergeht.

Vergr. 320 x

5c



5d

VII. Literaturverzeichnis

1. ALTENAU,M.M., J.L.SHEEHY:
Tympanoplasty: Cartilage Prosthesis - A Report of 564 cases.
The Laryngoscope 88, 895-904 (1978)

2. ANDRIAN-WERBURG,H.Freihr.v., G.GRISS, B. KREMPIEN, G.HEIMKE:
Klinische Problematik und experimentelle morphologische Befunde bei der Verwendung keramischer Werkstoffe in der Orthopädie und Unfall-Chirurgie.
Z.Orthop. 111, 577-579 (1973)

3. BLENCKE,B.A., P.ALLETSEE, H.BRÖMER, E.PFEIL:
Untersuchungen über die Reaktion von Weichgeweben auf glaskeramische Im-Implantate.
Arch.orth.Unfall-Chir. 82, 135-146 (1974a)

4. BLENCKE,B.A., H.BRÖMER, K.K.DEUTSCHER:
Combatibility and Long-Term Stability of Glas-Ceramic Implants.
J.Biomed.Mat.Res. 12, 307-316 (1978)

5. BLENCKE,B.A., H.BRÖMER,K.K.DEUTSCHER:
Experimentelle Untersuchungen über die Verankerung von belasteten glaskeramischen Implantaten im Femurschaft.
Biomed. Techn. 24, 294-302 (1979)

6. BLENCKE,B.A., E.PFEIL, H.BRÖMER:
Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen der Reaktion des Knochens auf glaskeramische Implantate.
Z.Orthop. 112, 978-980 (1974b)

7. BLENCKE,B.A., V.STRUNZ, H.BRÖMER, K.K. DEUTSCHER:
Experimente und erste klinische Erfahrungen mit dem bioaktiven Werkstoff Glaskeramik.
Orthop.Praxis 11, 799-804 (1977)

8. BUNTE,M., V.STRUNZ, U.M.GROSS, H.BRÖMER, K.K.DEUTSCHER:
Vergleichende Untersuchungen über die Haftung verschiedener Implantatmaterialien im Knochen.
Deutsch.zahnärztl.Z. 32, 825-828 (1975)

9. CHMIEL,H.:
Verfahrenstechnik in der Medizin.
Chemie-Ing.Technik 47,319-354 (1975)

10. CHÜDEN,H.G.:
The use of TORPS and PORPS in Tympanoplasty.
Arch.Oto-Rhino-Laryng. 231, 585-588 (1981)

11. CLARK,A.E., C.G.PANTANO, L.L.HENCH:
Auger Spectroscopie Analysis of Bioglass Corrosion Films.
J.Am.Ceram.Soc. 59, 37-39 (1976)

12. CONTZEN,H.:
Grundlagen der Alloplastik mit Metallen und Kunststoffen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967

13. DÖRRE,E.:
Aluminiumoxidkeramik als Implantatwerkstoff.
MOT 4, 104-105 (1976)

14. DÖRRE,E., H.BEUTLER, D.GEDULDIG:
Anforderungen an oxidkeramische Werkstoffe als Biomaterial für künstliche Gelenke.
Arch.Orthop.Unfall-Chir. 83,269-278 (1975)

15. DÖRRE,E. D.GEDULDIG, M.HAPPEL, R.LADE:
Animals Studies on Bone Ingrowth Kinetics of Ceramic Material under Dynamic Stress.
J.Biomed.Mat.Res.Sym. 7, 493-503 (1976)

16. EDER,M., P.GEDIGK:
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. Seite 65
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 1977

17. EMMETT,J.R., J.J.SHEA:
Surgical Treatment of Tympanosclerosis.
The Laryngoscope 88, 1642-1648 (1978)

18. ESCALES,F., L.GALANTEE, W.ROSTOKER, P.COOGEN:
Biocompatibility of Materials for
Total Joint Replacement.
J. Biomed.Mat.Res. 1o, 175-195 (1976)

19. EULENBERGER,J., H.STICH, P.G.NIEDERER:
Biokeramik im Rattenversuch.
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 88,378-388
(1978)

20. FISCH, U. : Zur Rekonstruktion der Gehör-
knöchelchenkette.
HNO 26, 53-56 (1978)

21. GALIC,M., K.JAHNKE:
Kunststoffe in der Mittelohrchirurgie.
Eine licht- und elektronenmikros-
kopische Studie.
Arch.Oto-Rhino-Laryng. 231, 588-59o
(1981)

22. GARNES,B., R.TREHARNE:
MACOR Machinable Glass-Ceramic.
Persönliche Mitteilung, 1980

23. GEDULDIG,D., R.LADE, P.PRÜSSNER, H.G.WILLERT,
L.ZICHNER:
Tierexperimentelle Untersuchung mit
Gelenkendoprothesen aus dichter Al_2O_3-
Keramik.
MOT 4, 112-115 (1976)

24. GIBBONS,D.F.:
Biocompatibility of MACOR glass ceramic.
J.Biomed.Mat.Res. 14, 177-18o (1980)

25. GLANINGER,J.:
Kunststoffe in der funktionellen
Mittelohrchirurgie.
Mschr.Ohrheilk. 104, 49-54 (1970)

26. GREENSPAN,D.C., L.L.HENCH:
Chemical and Mechanical Behavior of
Bioglass-Coated Alumina.
J.Biomed.Mat.Res.Symp. 7,503-509 (1976)

27. GRISS,P., E.WERNER, G.HEIMKE, R.BUCHINGER:
Vergleichende Untersuchungen an Bioglas (L.L.HENCH), Al_2O_3 -Keramik und mit mod. Bioglas beschichteter Al_2O_3-Keramik.
Arch.orthop.Unfall-Chir. 90,15-27 (1977)

28. HARMS,J., E.MÄUSLE:
Tissue Reaction to Ceramic Implant Material.
J.Biomed.Mat.Res. 13, 67-87 (1979)

29. HARNER,S.G., W.FACER, T.J.McDONALD:
Experience with a Polyethylene Total Ossicular Replacement Prosthesis.
Arch.Otolaryngol. 105,137-139 (1979)

30. HEIDE,H.,H.EHARD, A.KLIMMEK, K.KÖSTER-LÖSCHE, W.KRIEGER, J.KUBICEK:
Bioaktive Endoprothesenoberflächen und Knochenersatzmaterialien.
Forschungsbericht des Bundesministers für Forschung und Technologie.
BMFT - 01 VG 146 (1977)

31. HEIDE,H., K.KÖSTER, H.LUKAS:
Neuere Werkstoffe in der medizinischen Technik.
Chemie-Ing.Techn. 47, 327-333 (1975)

32. HEIMKE,G., P.GRISS, G.JENTSCHURA:
Verbesserter Gelenkersatz mit Aluminiumoxid-Keramik.
Ber.Dt.Keram.Ges. 53, 329-332 (1976)

33. HEIMKE,G., P.GRISS, G.JENTSCHURA, B.KREMPIEN, E.GUGEL, H.W.HENNICKE:
Keramische und keramikbeschichtete Knochenersatzwerkstoffe. Forschungsbericht des Bundesministers für Forschung und Technologie BMFT - FBT 77-70 (1977)

34. HELMS,J.:
Die Wiederherstellung der Schallleitungskette.
Arch.Oto-Rhino-Laryngol. 227, 594-600 (1980)

35. HENCH,L.L., C.G.PANTANO, P.J.BUSCEMI, D.C.GREENSPAN:
Analysis of Bioglass Fixation of Hip Prosthesis.
J.Biomed.Mat.Res. 11, 267-282 (1977)

36. HENCH,L.L., H.A.PASCHALL:
Direct Chemical Bond of Bioactive Glass-Ceramic Materials to Bone and Muscle.
J.Biomed.Mat.Res.Sym. 4, 25-42 (1973)

37. HENCH,L.L., H.A.PASCHALL:
Histochemical responses at a Biomaterials Interface.
J.Biomed.Mat.Res. 5, 49-64 (1974)

38. HENCH,L.L., R.J.SPLINTER, W.C.ALLEN, T.K. GREENLEE:
Bonding Mechanisms at the Interface of Ceramic Prosthetic Materials.
J.Biomed.Mat.Res.Sym. 2, 117-141 (1971)

39. HENNICKE,H.W.:
Zum Begriff Keramik und zur Einteilung keramischer Werkstoffe.
Ber.Dtsch.Keram.Ges. 44, 209-211 (1967)

40. HENNICKE,H.W.:
in Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie. Band 13/ 4.Aufl.
Ullstein Verlag, Weinheim 1977)

41. HICKS,G.W., J.R.WRIGHT, J.R.WRIGHT Jr.:
Use of PLASTIPORE for Ossicular Chain Reconstruction: An Evaluation.
The Larygoscope 88, 1024-1033 (1978)

42. HUMPHREY,G.P., F.PITTMAN:
A simple methylene blue azure II basic fuchsin stain for epoxy-embedded tissue sections.
Stain Technol. 49, 9-14 (1974)

43. JAHNKE,K.:
Zur Rekonstruktion der Frontobasis mit Keramikwerkstoffen.
Laryng.Rhinol. 59, 11-115 (1980)

44. JAHNKE,K., D.PLESTER:
Keramik-Implantate in der Mittelohrchirurgie.
HNO 28, 109-114 (1980a)

45. JAHNKE,K., D.PLESTER:
Praktische Hinweise zur Anwendung von Mittelohrimplantaten aus Aliminiumoxidkeramik.
HNO 28, 115-118 (1980b)

46. JAHNKE,K., D.PLESTER, G.HEIMKE:
Aluminiumoxid-Keramik, ein bioinertes Material für die Mittelohr-Chirurgie.
Arch.Otorhinolaryngol.(NY) 223, 373-376 (1979)

47. JANEKE,J.B., J.J.SHEA:
Self-Stabilizing PROPLAST Toatal Ossicular Replacement Prosthesis in Tympanoplasty.
The Laryngoscope 85, 1550-1556 (1975)

48. KARNOVSKY,M.J.:
A formaldehyd-glutaraldehyd fixative of high osmolality for use in electron microscopy.
J.Cell Biol. 27, 1371(1965)

49. KASTENBAUER,E.R.:
I. Tierexperimentelle Untersuchung über das immunologische Verhalten allogener Gehörknöchelchen-Transplantate.
Arch.klin.Exp.Ohr-,Nas.-,Kehlk.Heilk. 201, 332-350 (1972)

50. KERR,A.G., J.E.T.BYRNE,G.D.L.SMYTH:
Cartilage homografts in middle ear: a long-term histological study.
J.Laryngol. 87, 1193-1199 (1973)

51. KIENOW,K.: Anorganische Technologie II
in Winnacker, Küchler: Chemische Technologie. Band II
Carl Hanser Verlag, München 1970

52. KINGERY,W.D.:
Indroduction to Ceramics. 2. Aufl.
John Wiley & Sons, New York 1975

53. KINNEY,M.D.:
Middle Ear Reconstruction using Cartilage TORP and PORP.
The Laryngoscope 89, 2004-2007 (1979)

54. KÜSTER,K., H.EHARD, J.KUBICEK, H.HEIDE:
Experimentelle Anwendung von Kalziumphosphatgranulat zur Substitution von konventionellen Knochentransplantaten.
Z.Orthop. 118, 398-402 (1979)

55. KÜSTER,K., H.HEIDE, R.KÖNIG:
Histologische Untersuchung an der Grenzfläche zwischen Knochengewebe und Calciumphosphat- und Aluminiumoxidkeramik.
Z.Orthop. 115, 693-699 (1977)

56. KUNSEMÜLLER,J.:
Meyers Lexikon der Technik und der exakten Naturwissenschaften. Band II
Bibliographisches Institut, Mannheim 1970

57. LANGER,G., P.ZINNER, W.GLIEN:
Alloarthroplastik mit Keramik.
Beitr.Orthop. u. Traumatol. 26,21-27 (1979)

58. LENTRODT,J.:
Einführung und historischer Überblick.
In: Der heutige Stand der Implantologie.
Hrsg.: Francke,H.
Carl Hanser Verlag, München 1980

59. LEVIN,M.P., L.GETTER, D.E.CUTRIGHT, S.N.BHASKAR:
Biodegradable ceramic in periodontal defects.
Oral.Surg. 38, 344-351 (1974)

60. LEWIS,M.H., J.METCALF-JOHANSEN,P.S.BELL:
Crystallization Mechanisms in Glass-Ceramics.
J.Am.Ceram.Soc. 62, 278-288 (1979)

61. MITTELMEIER,H., J.HARMS:
Die Anwendung von Keramik in der Gelenkersatzchirurgie.
M O T 97, 55 (1977)

62. MORGENROTH,K., C.SCHRÖDER, H.THEMANN:
Doppelfärbung von Semidünnschnitten mit basischen Farbstoffen.
Mikroskopie 26,260-263 (1970)

63. MÜHLEMANN,H.R.:
Zur Mikrostruktur der Implantatoberfläche.
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 85, 97-112 (1975)

64. NERY,E.B., K.L.LYNCH,G.E.ROONEY:
Alveolar ridge augmentation with tricalcium phosphate ceramic.
J.Proth.Dent. 40, 668-675 (1978)

65. NEUMALLER,O.:
Römpp's Chemie-Lexikon. Band 3
7.Aufl., Frankh'sche Verlagshandlung
Stuttgart 1973

66. NEWESELY,H.:
Entwicklung der Implantationstechnik in der Zahnheilkunde.
Österr.Z.Stomatol. 74, 302-314 (1977)

67. PLESTER,D.:
Homologe Transplantate im Mittelohr.
Laryng.Rhinol. 54, 191-195 (1975)

68. PLESTER,D., F.ZÖLLNER:
Behandlung der chronischen Mittelohrentzündung.
In: Berendes, Link, Zöllner:
Hals- Nasen- Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik. Band 6
2. Aufl., Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1980

69. PULEC,J.L.,J.L.SHEEHY:
III. Tympanoplasty: Ossicular Chain Reconstruction.
The Laryngoscope (St.Louis) 83, 448-465 (1973)

70. RECK,R.:
Bioaktive Glaskeramik. Ein neues Konzept für die Mittelohrimplantate. Dreijährige klinische Erfahrung.
Arch.Oto-Rhino-Laryng. 231,591-593 (1981 a)

71. RECK,R.:
Tissue reactions to glass ceramic in the middle ear.
Clin.Otolaryngol. 6, 63-65 (1981b)

72. REYNOLDS,E.S.:
The use of lead citrate at high pH as an elektron-opaque stain in electron microscopy.
J.Cell Biol. 25, 208-212 (1963)

73. RHINELANDER,F.W., M.ROUWEYHA, J.MILNER:
Microvascular Histogenic Responses to Implantation of a Porous Ceramic into Bone.
J.Biomed.Mat Res. 5, 81-112 (1972)

74. RIESS,G., H.HEIDE, K.KÖSTER, R.REINER:
Erste klinische und tierexperimentelle Erfahrungen mit Tricalciumphosphat (TCP)-Implantaten.
Deutsch.zahnärztl.Z. 33, 287-292 (1978)

75. SALMANG,H., H.SCHOLZE:
Die physikalischen und chemischen Grundlagen der Keramik. 5.Aufl.
Spriger Verlag, Berlin 1968

76. SANDHAUS,S.:
Neue Aspekte der Implantologie.
Medica Verlag, Stuttgart 1975

77. SCHILLER,A.:
Malleomyringoplasty and wire'chip prosthesis.
Arch.Otolaryngol. 91, 336-340 (1970)

78. SCHULTE,W.:
Das Tübinger Implantat aus Frialit.
- Fünfjährige Erfahrungen -
Deutsch.Zahnärztl.Z. 36, 554-550 (1981)

79. SELYE,H.:
Calciphylaxis
The University of Chicago Press , 1962

80. SHEA,J.J., J.R.EMMETT, G.D.L.SMYTH:
Biocompatible Implants in Otology.
O R L Digest 39, 9-15 (1977)

81. SHEEHY,J.L.:
TORPs and PORPs in Tympanoplasty.
Clin.Otolarygol. 3, 451-454 (1978)

82. SMITH,J.R.:
Bone dynamics associated with the controlled loading of bioglass-coated alumina oxide endosteal implants.
Am.J.Orthop. 76,616-636 (1979)

83. SMITH,L.:
Ceramic-plastic Material as a bone substitute.
Arch.Surg. 87, 653-661 (1963)

84. SMYTH,G.D., T.H.HASSARD, A.G.KERR, F.P.HOULIHAN:
Ossicular Replacement Prosthesis.
Arch.Otolaryngol. 104, 345-351 (1978)

85. STEINBACH,E.:
Autologe Knorpeltransplantate im Mittelohr.
Z.Laryng.Rhinol. 51, 361-363 (1972)

86. STEINBACH,E.:
Vergleichende Untersuchungen an Gehör-Knöchelchen- und Knochentransplantaten beim Kaninchen und Menschen.
Habilitationsschrift, Tübingen 1973

87. STRAUß,P., P.ICKLER:
Knochenneubildung und Knochenabbau konservierter menschlicher Ambosse im Mittelohr.
Larygol.Rhinol. 59, 298-303 (1980)

88. STRECKBEIN,R.G., E.WÖLTGE, J.KUBICEK:
Tierexperimentelle Erprobung von Ca-P-Keramik zum verschluß von Knochendefekten in der fazialen Kieferhöhlenwand.
Dtsch.zahnärztl.Z. 36, 34-37 (1981)

89. STRUNZ,V., M.BUNTE, U.M.GROSS, K.MÄNNER, H. BRÖMER, K.DEUTSCHER:
Beschichtung von Metallimplantaten mit bioaktiver Glaskeramik Ceravital.
Dtsch.zahnärztl.Z. 33, 862-865 (1978)

90. STRUNZ,V., M.BUNTE, R.STELLMACH, U.M.GROSS
K.KÜHL, H.BRÖMER, K.DEUTSCHER:
Bioaktive Glaskeramik als Implantationsmaterial in der Kieferchirurgie.
Dtsch.zahnärzl.Z. 32, 287-289 (1977)

91. WULLSTEIN,H.L.:
Operationen zur Verbesserung des Gehörs.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968

92. WULLSTEIN,H.L.:
Tympanoplastik heute.
Laryngol.Rhinol. 54,202-206 (1975)

Herrn Prof. K. Jahnke danke ich für die Überlassung des Themas und für seine stets freundlichen und hilfreichen Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Gerd Balke danke ich für seine Unterstützung bei der Herstellung der histolcgischen Präparate.

Mein Dank gilt auch der Deutschen Forschungs-Gesellschaft (DFG 2a 205/7) für ihre Unterstützung.

LEBENSLAUF

Am 26. Juni 1957 wurde ich, Cornelia Schmidt, als Tochter des Zahnarztes Herbert Schmidt und seiner Ehefrau Thea, geb. Gutting in Pforzheim geboren.
Im April 1964 trat ich in die Freie Waldorfschule - Goetheschule - in Pforzheim ein. Dort legte ich am 24. Mai 1977 die Reifeprüfung ab.
Im Sommersemester 1978 wurde ich zum Zahnmedizinstudium an der Universität Tübingen zugelassen.
Am 22. März 1979 bestand ich die naturwissenschaftliche und am 9. Oktober 1980 die zahnärztliche Vorprüfung.
Die zahnärztliche Prüfung legte ich am 6. Juni 1983 in Tübingen ab.